

ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет  
имени Абуали ибни Сино»

УДК: 616.5-003.923-08;618

*На правах рукописи*

**Валиева Мухаббат Сайдалиевна**

**Клинико-патогенетический подход к терапии  
келоидных рубцов у женщин**

**Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни**

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Мухамадиева Кибриёхон Мансуровна

Душанбе – 2020

## Оглавление

<b>Список сокращений и условных обозначений.....</b>	<b>4</b>
<b>Введение.....</b>	<b>5</b>
<b>Общая характеристика работы.....</b>	<b>10</b>
<b>Глава 1. Обзор литературы. Современные представления о келоидных рубцах.....</b>	<b>16</b>
1.1. Распространенность, этиопатогенетические факторы и разновидности келоидов.....	16
1.2. Роль гормональных нарушений в формировании келоидных рубцов у женщин.....	20
1.3. Принципы терапии келоидных рубцов у женщин.....	27
<b>Глава 2. Материал и методы исследования.....</b>	<b>33</b>
2.1. Характеристика обследуемых больных.....	33
2.2. Методы исследования.....	34
2.2.1. Определение фототипа кожи у женщин с келоидными рубцами по классификации Т. Фицпатрика.....	34
2.2.2. Клиническая оценка келоидных рубцов.....	34
2.2.3. Оценка степени тяжести акне.....	36
2.2.4. Оценка наличия и степени выраженности гирсутизма.....	37
2.2.5. Оценка выраженности клинических проявлений андрогенной алопеции.....	39
2.3. Определение содержания стероидных гормонов (ЛГ, ФСГ, эстрадиола, ДГЭА-С, пролактина, общего тестостерона, кортизола, пролактина) в сыворотке крови .....	40
2.4. Лечение келоидных рубцов у женщин.....	40
2.5. Статистическая обработка результатов.....	42
<b>Глава 3. Клиническая характеристика пациенток с келоидными рубцами .....</b>	<b>44</b>

3.1. Результаты клинико-anamнестического обследования женщин с келоидными рубцами.....	44
<b>Глава 4. Сопутствующие андрогензависимые дермопатии и стероидный профиль крови у женщин с келоидными рубцами.....</b>	<b>56</b>
4.1. Андрогензависимые дермопатии у женщин с келоидными рубцами.....	56
4.2. Показатели уровня половых гормонов у женщин с келоидными рубцами.....	66
<b>Глава 5. Оценка эффективности комплексной терапии келоидных рубцов у женщин.....</b>	<b>70</b>
<b>Обсуждение результатов.....</b>	<b>84</b>
<b>Заключение.....</b>	<b>99</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>101</b>

## Список сокращений и условных обозначений

А	акне
АА	андрогенная алопеция
АД	андрогензависимые дермопатии
АДМ	альгодисменорея
ГА	гиперандрогения
ДГЭА-С	дегидроэпиандростерон-сульфат
ДИА	дерматологический индекс акне
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
КОК	комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ	лютеинизирующий гормон
МВС	мочевыделительные система
НМЦ	нарушения менструального цикла
ПМС	предменструальный синдром
СПЯ	синдром поликистозных яичников
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
Н	гирсутизм
S	себорея

## Введение

**Актуальность и необходимость проведения исследований по теме диссертации.** Келоидные рубцы являются наиболее тяжелой разновидностью рубцов, отличительной особенностью которой является разрастание за пределы зоны повреждения, наличие болевого синдрома, частое рецидивирование и резистентность к терапии. Все это отражается на психоэмоциональном состоянии и качестве жизни больного [1,32]. Частота образования келоидных рубцов варьирует в пределах от 6,5 до 21% [119]. Точная статистическая информация о распространенности келоидов отсутствует, так как данная патология является междисциплинарной проблемой, и больные обращаются за помощью не только к дерматологам, но и к хирургам, онкологам, косметологам. Лечение келоидных рубцов у лиц женского пола представляет собой важную медико-социальную проблему, так как данный вид рубца представляет собой значительный эстетический дефект. Среди причин, вызывающих формирование келоидной ткани доказана наследственная теория, указывающая на генетическую предрасположенность к келоидам [38, 70]. Некоторые авторы выявили зависимость между иммунными нарушениями и формированием келоидных рубцов, а также состоянием дисбаланса в системе свободно радикального окисления у данного контингента больных. Выявлено влияние климатических факторов и фототипа кожи на формирование келоидных рубцов и особенности кровотока у лиц с данным видом патологии кожи [32].

По данным многочисленных исследований, частота келоидов не зависит от пола, и одинаково часто встречается среди мужчин и женщин [15]. Однако, по сведениям других авторов, среди женщин данный вид келоида встречается в 85% случаев [65, 119]. Ряд авторов установили, что из всего количества больных, обратившихся с целью хирургической коррекции келоидов, 60,5% составили лица женского пола [38], а доля женщин с различными разновидностями рубцовых поражений составила 85% [65]. Кроме того, обращает на себя внимание возрастной пик образования

келоидов, который приходится на период второго и третьего десятилетия [15], то есть молодой возраст, когда отмечается наиболее высокая распространенность данного вида рубца [17,65]. Высокая частота келоидов среди лиц молодого возраста одними авторами обосновывается более активными восстановительными процессами в организме, в том числе процессами, связанными с синтезом коллагена. Другим доказательством данного факта является высокая гормональная активность, которая также играет важную роль в функционировании фибробластов и синтезе коллагена [79]. Результаты некоторых исследований указывают, что дисбаланс половых гормонов у женщин, обеспечивает гиперплазию и гипертрофию фибробластов, характерную для гипертрофических рубцов [24]. Существует мнение, что дефицит эстрогенов оказывает стимулирующий эффект на дегрануляцию тучных клеток, что усиливает активацию функции фибробластов, и обуславливает формирование келоидных рубцов [24,79]. По другим данным избыток прогестерона снижает активность лизосомальных ферментов в фибробластах и приводит к нарушению ремоделирования коллагеновых волокон. Результаты изучения роли половых гормонов в развитии келоидов указывают на образование данного вида рубцов у женщин в период беременности [34], а также на их регрессию после менопаузы [47]. Некоторые авторы доказывают роль гормонов в патогенезе келоидных рубцов, и указывают, что мишенями для половых стероидов в коже, помимо эпидермиса, волосяных фолликулов, сальных желез и меланоцитов являются и фибробласты, нарушение функциональной активности которых обеспечивает постоянный рост келоидных рубцов [16, 29, 126]. Доказано, что от гормональной активности зависит выработка кожного сала, так как андрогены оказывают стимулирующий эффект на функцию сальных желез и волосяных фолликулов. Существует теория о влиянии секреции кожного сала на образование келоидного рубца [121], так как установлено, что содержание триглицеридов в келоидном рубце примерно на 60% больше, чем в нормальной коже, несмотря на то, что и в келоидной, и в нормальной коже

выявлено одинаковое соотношение холестерина и жирных кислот. В связи с этим, некоторые авторы связывают формирование келоидных рубцов с повышенной выработкой кожного сала, происходящего на фоне гиперандрогении. Частота гиперандрогенных состояний в структуре гинекологических заболеваний колеблется от 1,4 до 3% [29]. В мире у 15-30% женщин имеются те или иные признаки гиперандрогении, которые начинают развиваться в пубертатном периоде. Последний является критическим периодом развития женского организма, так как в это время провоцирующие наследственные и средовые факторы могут привести к развитию нейроэндокринных нарушений [5,30]. Кожные проявления гиперандрогении проявляются андрогензависимыми дермопатиями, которые клинически представляют собой симптомокомплекс, включающий себорею, акне, гирсутизм и алопецию [4,7,57]. Считается, что тестостерон является пусковым фактором в дисбалансе прогестерона, который в большинстве случаев влияет на повышенную выработку кожного сала, развитие акне и андрогенной алопеции [42]. Однако, по мнению других авторов, не всегда тяжесть клинических проявлений гиперандрогенных дерматий, коррелирует с уровнем тестостерона в крови. О роли гиперандрогенного состояния в формировании патологического рубцевания свидетельствует развитие рубцов «постакне», причем длительность и тяжесть угревой болезни напрямую коррелирует с риском развития патологических рубцов [27,29,42]. Различные патогенетические механизмы формирования келоидов и разнообразие их клинических проявлений явилось причиной многообразия методов и способов лечения данного вида рубца. Наиболее часто используются местные средства терапии, среди которых применение ферментов и кортикостероидов в виде инъекций или с применением физиотерапевтических методов [53]. Широко используется гормонотерапия в виде внутриочагового введения таких препаратов как гидрокортизон, кеналог, дипроспан. Однако введение кортикостероидов сопровождается побочными эффектами, которые еще больше усугубляют эстетический

дефект, так как в зоне келоида появляются участки телеангиоэктазий, подкожной атрофии и кистозных образований. Одним из эффективных методов деструкции келоидов является использование жидкого азота, однако, криодеструкция проводится первым этапом при лечении келоидных рубцов, а остальные методы, такие как, наружные лекарственные средства, физиотерапия и компрессионная терапия являются вспомогательными этапами терапии. Применение ретиноидов эффективно за счет угнетения пролиферации фибробластов, однако, в связи с выраженными побочными эффектами эти препараты не нашли своего применения при лечении келоидов. Используемые до настоящего времени методы терапии келоидов не предусматривают дифференцированный подход с учетом половой принадлежности и сопутствующих дермопатий. Возникает необходимость совершенствования терапии келоида для достижения максимально эффективной эстетической коррекции келоидов среди лиц женского пола.

**Степень изученности научной проблемы.** Наиболее эффективными в терапии келоидных рубцов кожи являются комбинированные методы лечения [14]. Изучена эффективность ультрафонофореза в терапии келоидных рубцов и доказан его положительный эффект в активации микрокровотока и восстановлении васкуляризации в зоне келоида [27]. Внедрен комбинированный метод лечения келоидов препаратами триамцинолон и верапамил, который улучшает эффективность их терапии и предотвращает рецидивы на длительный период времени [90]. Выявлены особенности клинических проявлений келоидных рубцов у лиц с разными фототипами, проживающих в различных климатогеографических регионах Таджикистана и доказано, что условия низкогорья являются предрасполагающими факторами к тяжелому течению келоидных рубцов. Кроме того, доказаны нарушения иммунной системы и антиоксидантной защиты у больных с келоидными рубцами, а также эффективность терапии келоида с учетом психоэмоционального состояния и болевого синдрома. Проведение иммуномодулирующей терапии перед хирургической



коррекцией патологических рубцов кожи улучшает результаты лечения в 79,2% случаев [38]. Предложены комбинированные методы лечения келоидов методами криодеструкции и гормональной терапии. Доказана роль шовного материала в патогенезе келоидных рубцов и целесообразность комбинирования хирургического иссечения келоида с другими методами терапии [3]. Разработан систематизированный подход терапии и профилактики патологического рубцевания в различных анатомических областях с рубцами уже существующими после ожогов, операций и травм [40]. Интерес к изучению проблемы келоидных рубцов нашел отражение в работах, доказывающих риск формирования келоидов у больных с атопическими состояниями и эффективность изотретиноина в их терапии [58].

**Теоретическая и методологическая основы исследований.** В основу исследования положена оптимизация терапии келоидных рубцов у женщин, в связи с наиболее частой распространенностью среди них данной патологии. Андрогензависимые дерматиты и патологические состояния репродуктивной системы, являющиеся сопутствующими состояниями у женщин с келоидными рубцами указывают на наличие гиперандрогении у данного контингента больных. Разработанный метод комплексной терапии келоидных рубцов у женщин, направленный на стабилизацию гормонального фона, приводит к клиническому улучшению.

## **Общая характеристика работы**

**Цель исследования:** оптимизация терапии келоидных рубцов у женщин с учетом их клинико-патогенетических особенностей.

### **Объект исследования**

Объектом исследования служили 118 лиц женского пола с келоидными рубцами в возрасте от 15 до 30 лет, обследованных в кожном отделении Государственного учреждения «Городская клиническая больница кожных болезней» в период с 2013 по 2018 годы.

### **Предмет исследования**

Предметом исследования было выявление сопутствующих андрогензависимых дермопатий, определение содержания стероидных гормонов у пациенток с келоидными рубцами и разработка комплексной терапии с учетом выявленных нарушений.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить особенности клинических проявлений келоидных рубцов у женщин в зависимости от возраста, типа кожи и сопутствующих заболеваний.

2. Изучить характер и частоту сопутствующих андрогензависимых дермопатий (акне, себорея, гирсутизм, алопеция) у женщин с разными видами келоидных рубцов.

3. Изучить показатели стероидных гормонов крови у женщин с келоидными рубцами.

4. На основании полученных данных разработать комплексную терапию келоидных рубцов у женщин и оценить ее клиническую эффективность.

### **Методы исследования**

В работе применялись методы оценки клинического состояния келоида, фототипа кожи, степени тяжести акне, наличия и степени выраженности гирсутизма, себореи и клинических проявлений андрогенной алопеции;

инструментальные методы исследования - трихоскопия и определение содержания стероидов в плазме крови.

### **Отрасль исследования**

Соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни.

Подпункт 3.1 Различные аспекты патогенеза кожных болезней (клинические, биохимические методы исследования в динамике болезни).

Подпункт 3.2 Эпидемиология и статистика дерматозов в меняющихся условиях жизни. Возрастные и гендерные особенности дерматозов.

Подпункт 3.3 Современные клинические проявления кожных и венерических болезней, их роль в комплексной диагностике. Выявление связи поражений кожи с заболеваниями других органов и систем. Совершенствование диагностики патологических состояний кожи с использованием современных инструментальных, клинических, лабораторных, функциональных и других методов исследования.

Подпункт 3.4 Совершенствование лечения кожных и венерических болезней на основе современных исследований по их этиологии и патогенезу. Новые методы и схемы лечения заболеваний кожи новыми лекарственными средствами, методами физиотерапии, наружными препаратами.

### **Этапы исследования**

Написание диссертации проводилось поэтапно. Первым этапом нами была изучена литература по данной проблематике. Затем была сформирована тема и цель диссертации. С целью изучения сопутствующих андрогензависимых дермопатий нами были изучены степени тяжести акне, гирсутизма, себореи и андрогенной алопеции, а также выявлены нарушения гормонального фона у пациенток с келоидами и разработана комплексная терапия с учетом выявленных нарушений.

### **Основная информационная и экспериментальная база**

В работе были изучены результаты исследований диссертаций Мухамадиевой К.М., Канаузовой И.М., Мареевой А.Н., защищённые в России, научные статьи журналов, конференций, симпозиумов: Артыкова К.П., Исмаилова М.М., Одинаевой Н.Ф., Ходжамурадовой Дж. А. о факторах, влияющих на развитие рубцов кожи и гиперандрогенные состояния. Исследования проводились на базе Государственного учреждения «Городская клиническая больница кожных болезней» города Душанбе.

### **Достоверность диссертационных результатов**

Подтверждается достоверностью данных, достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов терапии келоидных рубцов кожи у женщин с сопутствующими гиперандрогенными состояниями.

### **Научная новизна исследования**

Впервые выявлено, что келоидные рубцы у женщин в Таджикистане встречаются в 53,6% случаев. Установлено, что «истинные» келоиды формируются чаще в подростковом и юношеском возрасте у лиц со светлым фототипом кожи и характеризуются выраженным клиническим течением. Впервые у женщин с келоидными рубцами выявлены сопутствующие андрогензависимые дермопатии, нарушения со стороны репродуктивной системы и изменения стероидного профиля крови. Доказана эффективность гестагенсодержащего орального контрацептива Дроспиренон в комплексной терапии келоидных рубцов.

### **Теоретическая ценность исследования**

Заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов.

### **Практическая ценность**

У женщин с келоидными рубцами выявленные сопутствующие андрогензависимые дермопатии и патологические состояния репродуктивной системы указывают на наличие гиперандрогении у данного контингента больных и требуют назначения комплексной терапии с применением гестагенсодержащего орального контрацептива независимо от вида келоида.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. «Истинные» келоиды у лиц женского пола выявляются чаще, чем «ложные» и формируются преимущественно во втором десятилетии жизни.

2. Патологические состояния со стороны репродуктивной системы у женщин способствуют возникновению различных видов рубцов. «Истинные» келоидные рубцы в большинстве случаев наблюдаются при светлых фототипах кожи, а «ложные» - при темных.

3. Андрогензависимые дермопатии у женщин с келоидными рубцами представлены в виде угревой болезни и андрогенной алопеции, которые наблюдаются как при «истинных», так и при «ложных» келоидах.

4. У женщин с келоидными рубцами нарушения гормонального статуса наблюдаются независимо от вида рубца и характеризуются изменениями показателей стероидного профиля крови.

5. Применение системного антиандрогенного монофазного препарата Дроспиренон у женщин улучшает эффективность терапии у пациенток с «истинными» и «ложными» келоидными рубцами.

### **Личный вклад соискателя**

Автором лично выполнен весь объем клинических исследований, подготовлен обзор зарубежных и отечественных источников литературы, разработан план исследования, самостоятельно проведена клиническая оценка келоидных рубцов с применением Ванкуверской шкалы, оценены диагностические параметры сопутствующих гиперандрогенных состояний с

применением диагностического индекса акне, шкалы Ферримана-Голлвея и метода трихоскопии, изучены показатели стероидного профиля крови, проведена оценка и статистический анализ полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации. Теоретические, методологические и практические результаты исследования докладывались и были опубликованы на международных, республиканских, региональных, межвузовских, вузовских научно-практических конференциях, проводившихся как в Таджикистане, так и за его пределами в 2016-2019 гг.

### **Апробация диссертации и информация об использовании её результатов**

Основные результаты исследований опубликованы в 15 научных работах, 4 из которых напечатаны в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан, 10 научных работ были опубликованы в сборниках и материалах ежегодных научно-практических конференций с международным участием ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», (Душанбе 2016, 2017, 2018, 2019); XXXVI научно-практической конференции «Рахмановские чтения» (Москва, 2019), материалах ежегодных научно-практических конференций с международным участием г.Ташкент, 2019 г.; зарегистрировано 1 рационализаторское предложение «Метод комплексной терапии келоидных рубцов у женщин» № 340/ R386.

Работа была допущена к защите на заседании Ученого совета факультета общественного здравоохранения ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино».

### **Опубликование результатов диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, в их числе 4 в изданиях, рецензируемых ВАК при Президенте РТ и 1 рационализаторское предложение (№ 340/R386).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 115 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, главы обзора литературы, главы с изложением материалов и методов исследования, трёх глав собственных результатов исследований, главы обсуждения результатов, заключения и списка используемой литературы. В диссертации имеется 13 таблиц и 24 рисунка.

# Глава 1. Обзор литературы. Современные представления о келоидных рубцах

## 1.1. Распространенность, этиопатогенетические факторы и разновидности келоидов

Келоидные рубцы являются самым тяжелым видом рубцового повреждения, которые представляют собой пролиферацию соединительной ткани в результате ее дисплазии в виде опухолевидного разрастания. По данным современных исследований, образование келоидных рубцов наблюдается у 1,5-4,5% лиц в общей популяции [1,2,11]. Некоторые авторы указывают на то, что частота образования келоидных рубцов варьирует от 6,5 до 21% и выявляется в равной степени у мужчин и женщин [119]. Другие утверждают, что частота келоидов не зависит от пола, и одинаково часто встречается среди мужчин и женщин [15]. Данные Bayat A.B. и соавторов (2005) подтверждают достоверно большую частоту появления келоидов среди лиц женского пола, указывая, что из всего количества пациентов, обратившихся в лечебные учреждения с рубцами, келоиды наблюдались от 12 до 19% случаев, а доля женщин составила 85% [65]. В исследованиях Мухамадиевой К. М. доля лиц женского пола среди больных с рубцами кожи составила 60,4% [32].

Возрастной пик образования келоидов происходит в период второго и третьего десятилетия [16]. По данным российских и американских исследователей наиболее высокая распространенность келоидных рубцов наблюдается в молодом возрасте. Доказано, что на этот возраст приходится 34% всех случаев развития келоида [17,65]. Высокая частота келоидов обосновывается тем, что в молодом организме восстановительные процессы протекают более активно, в том числе и синтез коллагена в клетках кожи. В молодом возрасте происходит интенсификация синтеза коллагена и усиленная выработка эластина, а частота апоптоза фибробластов, на 35% ниже, чем у лиц пожилого возраста. Этим и объясняется отсутствие случаев келоидных рубцов в пожилом возрасте, что связано также с ослаблением функции фибробластов дермы, приводящим к снижению выработки коллагена [12,13,79].



Главной отличительной чертой келоида является разрастание его за пределы зоны повреждения, а также наличие различной степени болевого синдрома, что отрицательно сказывается на психоэмоциональном состоянии, снижая качество жизни пациента [32]. В литературе имеются работы по изучению причин образования келоидной ткани, в которых некоторые авторы утверждают, что наследственность не играет роли в возникновении келоида, так как не выявлено того или иного гена, отвечающего за его развитие [70]. Но, согласно другим работам, существует генетическая предрасположенность к келоидным рубцам, объясняющая частые случаи их образования у родственников, а также случаи врожденных келоидов [69].

Доказана роль иммунных нарушений, состояния перекисного окисления липидов, климатических факторов и фототипов кожи при развитии келоидных рубцов. Исследования Богомолова показывают, что важным звеном в патогенезе келоидных рубцов является дисбаланс образования коллагена, синтез которого в келоидах в 20 раз выше, чем в нормальном рубце [39]. Методами импедансометрии и лазеродопплерфлоуметрии выявлены нарушения кровообращения в зоне келоидных рубцов [32, 38], методом ультразвукового сканирования выявлено расширение сосудов в зоне келоида и несоответствие кровотока в рубце и в окружающей здоровой коже [23]. Выявлена роль шовного материала в развитии келоидов и доказано, что применение синтетических шовных материалов в 3 раза уменьшает риск формирования келоида по сравнению с применением кетгута [32].

Существует мнение о том, что в развитии келоидного рубца может играть роль ген меланина, в связи с чем, на формирование келоидных рубцов влияет расовая принадлежность [47]. Доказано, что около 10% случаев келоида регистрируются в афро-американской популяции [107], а по данным Ставицкого С.А. (2017), они чаще встречаются среди женщин негроидной расы - в 4,5 - 16,0% случаев [47]. В ряде исследований указывалось на отсутствие случаев выявления келоида у лиц, страдающих альбинизмом [17, 124]. Brian Verma и соавторы (2018) доказали, что среди африканцев келоидные рубцы

встречались в 16% случаев [70]. Этот факт также доказан другими исследованиями, в которых выявлена склонность к келоидогенезу у лиц негроидной расы [37, 38, 40, 60, 91]. Исследования Мухамадиевой К.М. (2012) доказали, что на развитие келоидных рубцов влияет не только фототип кожи, но и климатогеографические условия, в которых проживает человек. В условиях долины формированию келоидных рубцов в 61% подвержены лица с V фототипом кожи, а у лиц, проживающих в высокогорье, данный вид рубца встречается в 67,6% случаев при III фототипе. Отмечено также, что тяжесть клинических проявлений келоидных рубцов у лиц, проживающих в условиях низкогогорья в 1,9 раз выше, чем у лиц, проживающих в высокогорье [32].

Доказана роль повышенной пролиферации фибробластов, дисбаланса между выработкой коллагена и деградацией внеклеточного матрикса в развитии келоидных рубцов. То есть, повышение уровня функционально активных фибробластов и их недостаток в месте, предшествующей келоиду травмы, приводит к избыточной выработке коллагена и формированию келоидного рубца [32]. Авторы считают, что снижение активности матриксных протеиназ, способствуют регрессу келоида, поэтому рекомендуют в терапии келоидов применять трансформирующий фактор роста [41].

Кроме того, существует теория о влиянии секреции кожного сала и нейрогенного воспаления как предрасполагающих факторов образования келоидного рубца. [107]. Авторы доказали, что состав триглицеридов в келоидном рубце примерно на 60% больше, чем в нормальной коже, несмотря на то, что и в келоидной, и в нормальной коже отмечается одинаковое соотношение холестерина и жирных кислот.

По данным некоторых исследователей, важная роль в формировании келоидов отводится иммунным нарушениям, так как макрофагальная система является основным фактором регуляции формирования соединительной ткани. Другие исследователи выявили нарушения иммунного статуса у больных с келоидными рубцами в системе клеточного ( $CD_3$ ,  $CD_4$ ,  $CD_8$ ) и гуморального ( $CD_{20}$ , IgG, IgA, IgM) иммунитета. Авторами доказано, что

иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении келоидов улучшает результаты лечения в 79,2% случаев [32]. По данным Ключевой Т.А. и соавторов (2009), в формировании келоидных рубцов важная роль принадлежит рецепторному антагонисту интерлейкина-1, при снижении которого в крови, активируется фиброгенез и формируются патологическое рубцевание [19]. По мнению автора, риск развития рубцов связан с функциональной активностью фибробластов, которая меньше у лиц с максимальным уровнем данного противовоспалительного фактора, а чем меньше его содержание, тем выше риск развития посттравматического келоида.

В литературе предлагаются разные классификации рубцов [1, 21, 58,65, 107]. Согласно одной из первых классификаций, выделялось два вида патологического рубцевания и различали гипертрофические и келоидные рубцы [107]. Одни авторы предлагают классифицировать келоиды по морфологическим особенностям, называя келоидные рубцы гиперпластическими, или фиброматозными [1]. Другие предлагают делить келоидные рубцы по площади поражения, разделяя их на «небольшой» келоид, который незначительно возвышается над уровнем кожи, созревает в течение одного года, сопровождается болью и зудом, и «большой» келоид, который представляет собой массивное образование, значительно возвышающийся над уровнем кожи, созревающий в течение нескольких лет и отличающийся слабой болезненностью. Известно, что «небольшие» келоиды можно подвергать хирургическому иссечению, а «большие» при хирургических вмешательствах неизбежно приведут к рецидивам. По мнению некоторых авторов, к келоидным рубцам следует относить рубцы с насыщенным цветом, не регрессирующие и всегда сопровождающиеся болью и зудом [2]. Другие авторы делят келоиды на «молодые», давностью существования до трех лет, и «старые» - больше трех лет [21].

Подразделение келоидов на «истинные» и «ложные» заключается в том, что «истинные» келоиды появляются спонтанно, а «ложные» - после первичного повреждения. Однако существует мнение, что при формировании

«истинных» келоидов происходит микротравматизация, в связи с чем, считают, что «истинные» келоиды можно называть фибропластичными, а «ложные» - фиброзными [33]. По мнению других исследователей, в связи с тем, что истинные келоиды возникают спонтанно, а не после травмы, их не стоит называть рубцами [22]. Доказано, что «ложные» келоидные рубцы развиваются после травм, преимущественно в возрасте 14 - 45 лет и бывают единичными, тогда как при «истинных» келоидах множественные спонтанные рубцы встречаются в 4,2 раза чаще.

Клиническая картина келоидов характеризуется распространением келоидной ткани в зону неповрежденной кожи, трофическими нарушениями, что приводит к развитию неприятных ощущений, гипер - и парестезий в зоне рубца, зуда и боли разной интенсивности. Болезненность келоидов, по данным разных авторов, колеблется от 19,5% до 88% случаев, что объясняется сдавливанием соединительной тканью нервных волокон. Одни считают, что болезненность возникает при пальпации келоида, а другие, что болезненность является постоянным ощущением у больных, но усиливается во время прикосновения. Однако имеются данные о снижении чувствительности и наличии парестезий в зоне келоида [14]. По мнению некоторых исследователей, боль наблюдается не во всех видах келоидного рубца. Доказано, что характер предшествующей травмы влияет на показатели болезненности и зуда в келоидном рубце [32]. Сведений об особенностях болевого синдрома при «истинных» и «ложных» келоидных рубцах в доступной нам литературе мы не встретили.

## **1.2. Роль гормональных нарушений в формировании келоидных рубцов у женщин**

Известно, что кожу называют «самой большой эндокринной железой в организме человека». Она принимает активное участие в обмене половых гормонов, в частности, в образовании андрогенов из стероидов - предшественников, так как кожа является для них основной тканью-мишенью. Роль гормональных нарушений в патогенезе келоидных рубцов доказана в

экспериментальных исследованиях, проведенных на крысах, у которых было выявлено улучшение качества посттравматического рубца после системного и местного применения гормона пролактин, который, по данным исследователей, способствует сохранению целостности сосудов и фибробластов в зоне раневого воспаления [78, 95,111]. В работах некоторых авторов доказана роль стволовых клеток в формировании келоидов, и выявлено, что от численности пула стволовых клеток зависит дифференцировка фибробластов. Доказано, что численность этих клеток после 35 лет сокращается на 1% в год, приводя к системным изменениям, так как происходит повышение продукции ростковых клеток, которые стимулируют фибробласты и нарушают выработку коллагена [37]. Другие исследования показали, что в патогенезе келоидных рубцов важную роль играют глюкокортикоиды и трийодтиронин. По мнению ряда авторов, развитие келоидных рубцов сопровождается нарушениями функциональной активности отдельных звеньев нейроэндокринной системы, приводящее к дисбалансу анаболических и катаболических процессов в соединительной ткани. Этот факт подтверждается работами, где указана важная роль повышенного уровня тиреотропного гормона, который хотя и не участвует в патогенезе келоидного рубца, но имеет большое значение в восстановлении энергетического обмена, дисбаланс которого приводит к снижению реактивности организма данного контингента больных [24, 27, 31]. Установлено также, что большинству пациентов с келоидными рубцами присуще состояние гипотиреоза. Одновременно отмечалось понижение уровня глюкокортикоидов, в частности – кортизола, оказывающего противовоспалительное действие и тормозящего гиперплазию клеток соединительной ткани [43].

Существуют данные, которые указывают, что дисбаланс половых гормонов у женщин обеспечивает гиперплазию и гипертрофию фибробластов, характерную для патологических рубцов. Дефицит эстрогенов оказывает стимулирующий эффект на дегрануляцию тучных клеток, что усиливает активацию функции фибробластов, и обуславливает формирование келоидных рубцов [24]. По

данным других исследований, избыток прогестерона снижает активность лизосомальных ферментов в фибробластах и приводит к нарушению ремоделирования коллагеновых волокон. Нарушение биосинтеза, транспорта и метаболизма андрогенных гормонов, развивающееся под действием неблагоприятных факторов, таких как экологическая ситуация, широкое и порой бесконтрольное применение медикаментозных средств, инсоляция и ряд других факторов, приводит к возникновению гиперандрогении [20]. Частота гиперандрогенных состояний в структуре гинекологических заболеваний колеблется от 1,4 до 3% [29]. В мире у 15-30% женщин имеются те или иные признаки гиперандрогении, которые начинают развиваться в пубертатном периоде, являющимся критическим периодом развития женского организма, так как в это время провоцирующие наследственные и средовые факторы могут привести к развитию нейроэндокринных нарушений [5,30].

На роль половых гормонов в формировании рубцов кожи указывают исследования, доказывающие, что рецепторы бета эстрогенов, прогестерона и андрогенов экспрессируются в кератиноцитах, фибробластах и макрофагах кожи, рецепторы альфа эстрогенов – в фибробластах кожи и макрофагах, и что наибольшее их число располагается в себорейных зонах [16,20]. Их концентрация на разных участках кожи различна – наибольшее число первых обнаружено на коже лица [21]. Доказано, что под действием эстрогенов происходит васкуляризация соединительной ткани дермы, стимулируется синтез коллагена и фибробластов [57], а андрогены и прогестагены усиливают митотическую активность фибробластов. По мнению других исследователей, при снижении уровня эстрогенов наблюдается дефицит фибробластов, уменьшается их количество и размеры, изменяются свойства коллагеновых волокон. Кроме того, авторы указывают на явления склерозирования сосудов при дисбалансе эстрогенов, а также развитие гипоксии, нарушение лимфоотока и развитие дистрофических процессов, играющих важную роль в патогенезе келоидных рубцов [57].

Таким образом, нарушение синтеза гормонов, изменение активности местных или центральных стероидов могут привести к развитию воспалительных, аутоиммунных и других заболеваний кожи. Авторы доказали, что регулирующие функции кортикостероидов и половых гормонов оказывают положительное воздействие на организм в целом и на состояние кожи в частности.

Известно, что симптомы гиперандрогении развиваются при заболеваниях печени, желчевыводящих путей, при недостатке витаминов, при хронических заболеваниях почек и дыхательной системы [29]. Кроме того, гиперандрогенные состояния формируются при таких заболеваниях, как гипоталамический синдром пубертатного периода, гиперпролактинемия, заболевания щитовидной железы, синдром поликистозных яичников. Однако существует и идиопатическая гиперандрогения, при которой клинические симптомы наблюдаются без наличия вышеперечисленных состояний. Это связано с тем, что в патогенезе данного вида гиперандрогении играет роль нарушение выработки фермента 5-альфа-редуктазы и высокая плотность андрогеновых рецепторов в волосяных фолликулах при нормальном уровне тестостерона [7,50]. Наследственно-обусловленная гиперандрогения проявляется или в виде абсолютного увеличения количества гормонов, или в виде повышенной чувствительности рецепторов к нормальному или сниженному количеству андрогенов в организме, но чаще всего отмечаются состояния относительной гиперандрогении [30].

Кожные симптомы гиперандрогении проявляются андрогензависимыми дермопатиями, которые клинически представляют собой симптомокомплекс, включающий себорею (S), акне (A), гирсутизм (H) и алопецию (AA) [4,7,57]. Наиболее частым проявлением гиперандрогении является акне, которое встречается у 85% девочек-подростков [4, 68]. По данным Скосыревой Г.А. (2014), у 47,8% девушек пубертатного возраста наблюдается повышение уровня дегидроэпиандростерона в сыворотке крови, клинически проявляющееся гирсутизмом и угревой болезнью [46]. Доказательством взаимосвязи

андрогензависимых дермопатий с метаболическими нарушениями является выявление акне у 72–82% и гирсутизма – у 75% пациенток с синдромом поликистозных яичников [46].

Авторы считают, что при тяжелых формах угревой болезни в крови наблюдается высокий уровень ДГЭА-С, а при легкой и средней степени – высокий уровень тестостерона [42]. Другие исследователи утверждают, что эти параметры не отражают состояние дермопатии, а на их клиническом течении может отражаться только дисбаланс лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов [44].

В ряде работ выявлена взаимосвязь между гиперандрогенией и формированием рубцов кожи. Установлено, что после угревой болезни у 95% пациентов в той или иной степени происходит образование рубцов, которые формируются чаще в 3,4 - 6,8 раз после тяжелых форм акне, а при отсутствии патогенетической терапии формирование патологических рубцов увеличивается в 1,6-2,8 раз [26, 81, 96]. О роли гиперандрогенного состояния в формировании патологического рубцевания свидетельствует развитие рубцов «постакне», причем доказано, что длительность и тяжесть угревой болезни напрямую коррелирует с риском развития патологических рубцов [17,18,19].

Особый интерес представляет стимулирующий эффект андрогенов на функцию сальных желез и волосяных фолликулов. Авторы доказали, что состав триглицеридов в келоидном рубце примерно на 60% больше, чем в нормальной коже, несмотря на то, что и в келоидной, и в нормальной коже отмечается одинаковое соотношение холестерина и жирных кислот [98]. Кроме того, существует теория о влиянии секреции кожного сала и нейрогенного воспаления как предрасполагающих факторов образования келоидного рубца. По мнению некоторых исследователей, синтез фибробластов зависит от таких гормональных факторов, как изменения концентрации эстрогенов, прогестерона и других гормонов, что особенно заметно во время беременности, родов и в процессе старения [18]. В нормальных условиях образование соединительной ткани завершается адекватным коллагенообразованием, а при



патологии происходит деструкция коллагеновых волокон, фагоцитируемых макрофагами, что приводит к усиленной пролиферации фибробластов с образованием патологического рубца [18,19].

На одну из причин развития келоидов у женщин указал Ставицкий С.А. (2017), наблюдая их формирование после внедрения имплантов [47]. О влиянии дисбаланса половых гормонов на пролиферацию фибробластов указывает в своих исследованиях Ильина И.Ю. (2009), которая считает, что у женщин, страдающих поликистозом яичников, на фоне гиперандрогении и гиперэстрогении создаются достаточно благоприятные условия для метаболизма соединительной ткани [18]. Как известно, половые стероиды стимулируют не только активность кератиноцитов, себоцитов и волосяных фолликулов, но и влияют на функцию фибробластов. Помимо воздействия эстрогенов на повышенное коллагенообразование, имеются данные о влиянии тестостерона, который также обладает стимулирующим эффектом на фибробласты. Однако в некоторых работах выявлена связь нарушения выработки коллагена с дефицитом эстрогенов [27]. Роль дисбаланса половых гормонов в развитии и стимуляции роста келоидных рубцов указана в работе Кобец М.В. (2014) [24]. По данным автора, на фоне гиперэстрогемии увеличивается уровень трансформирующего фактора роста, который стимулирует рост капиллярной сети и пролиферацию фибробластов. Выявлена обратная взаимосвязь между уровнем прогестерона и кортизола у больных с келоидами. Большее содержание прогестерона, чем кортизола, снижает скорость пролиферации фибробластов и активирует апоптоз Т-лимфоцитов. Другие исследователи указывают на роль соматотропина, который стимулирует размножение клеток соединительной ткани и усиливает синтетические процессы в них [9]. Существует мнение, что на процессы формирования соединительной ткани влияет прогестерон за счет прямого стимулирующего воздействия или непрямого воздействия, за счет подавления эффекта глюкокортикоидов [18, 84, 89].

Результаты ряда работ по изучению роли половых гормонов в развитии келоидов, указывают на образование келоидов у женщин в период беременности, а также на регрессию келоидов после менопаузы [47]. Некоторые авторы указывают, что формирование патологических рубцов после угревой болезни происходит в 10-20% случаев, что связано с нарушением баланса металлопротеиназ, отвечающих за архитектуру внутриклеточного матрикса [1,4,11].

Роль возрастного фактора в развитии келоидов приводится также в исследованиях, указывающих, что в данном возрасте, в связи с перестройкой гормонального фона, активный уровень выработки коллагена и частая травматизация могут стать факторами провоцирующими формирование келоида [37, 117]. В этот период, нарушения гормонального фона приводят к дисбалансу между выработкой коллагена и деградацией внеклеточного матрикса, что проявляется повышенной пролиферацией фибробластов [107]. Кроме того, гормональный дисбаланс, характерный для пубертатного возраста отражается на эндокринной регуляции, что у 19% девушек сопровождается гиперандрогенными дермопатиями, которые в 50% случаев сочетаются с нарушениями менструальной функции [42, 73]. Существует мнение, что не всегда тяжесть клинических проявлений гиперандрогенных дермопатий, в частности акне, коррелирует с уровнем тестостерона в крови, который является лишь пусковым фактором в дальнейшем дисбалансе прогестерона, влияющим на повышенную выработку кожного сала [42].

Таким образом, на участие гормонов в патогенезе келоидных рубцов указывают исследования, доказывающие, что мишенями для половых стероидов в коже, помимо эпидермиса, волосяных фолликулов, сальных желез и меланоцитов являются и фибробласты, нарушение функциональной активности которых обеспечивает постоянный рост келоидных рубцов [12,13,17]. Возможно, отсутствие ожидаемого результата при лечении келоидных рубцов у женщин связано с тем, что не учитываются гормональные факторы риска у данного контингента больных.

### 1.3. Принципы терапии келоидных рубцов у женщин

Келоидные рубцы не только представляют собой значительный эстетический дефект, приводящий к серьезным психоэмоциональным проблемам, но и является наиболее тяжелым видом рубца, сопровождающимся болевым синдромом, частыми рецидивами и резистентностью к проводимой терапии.

Различные патогенетические механизмы формирования келоидов и особенности их клинических проявлений явились причиной многообразия методов и способов лечения данного вида рубца. Не всегда имеющиеся методы терапии келоидов приводят к их излечению, так как сопровождаются побочными эффектами. Опасность хирургического иссечения келоидного рубца связана с риском стимуляции дополнительного отложения коллагена и развитием рецидива, в связи с чем, рекомендуют комбинированное применение хирургического иссечения с другими методами терапии [3, 26,33]. Доказано, что с целью предупреждения рецидивов келоида абсолютным противопоказанием является его простое иссечение, которое по данным различных авторов приводит к рецидивам в 55% - 100% случаев.

Наиболее часто используются местные средства терапии в виде внутриочаговых инъекций кортикостероидов и ферментов, или их введение с применением физиотерапевтических методов [53, 113]. Среди ферментативных препаратов наиболее часто применяются препараты лонгидазы, механизм действия которой заключается в уменьшении пролиферативных процессов соединительной ткани и восстановлении собственной коллагеназы [56]. Положительную эффективность показал препарат Контратубекс, действующими компонентами которого являются гепарин и экстракт лука, что позволяет добиться фибринолитического и кератолитического эффекта [49]. По мнению других исследователей, необходимо комплексное воздействие физических факторов, таких как ультразвуковая терапия или электрофорез с лидазой, лонгидазой, коллагеназой в сочетании с магнитотерапией [44, 93]. При наличии келоидов малого и среднего размеров кроме физиотерапии

необходимо применение компрессионных повязок и внутриочаговой гормонотерапии [33, 38, 48].

Гормонотерапия в виде внутриочагового введения таких препаратов, как гидрокортизон, кеналог, дипроспан. до сегодняшнего дня остается широко используемым методом. Введение кортикостероидов сопровождается побочными эффектами, которые еще больше усугубляют эстетический дефект, так как в зоне келоида появляются участки телеангиоэктазий, подкожной атрофии и кистозных образований. Кроме того, данный метод не получил широкого распространения в детском и подростковом возрасте [35]. Некоторые исследователи отмечают, что внутриочаговая гормональная терапия совместно с применением адгезивных покрытий занимает важное место в терапии келоидных рубцов. Особенно выделяют применение препарата Кеналог - 40, действующим веществом которого является триамцинолона ацетонид (triamcinolone acetonide). Установлено что, несмотря на формирование нежелательных побочных эффектов в виде атрофии кожи, этот препарат является наиболее эффективным при лечении келоидов [45,84, 120].

Дермабразия используется при лечении посттравматических келоидных рубцов, так как способствует сохранению нижележащих слоев кожи и регенерации дермальных слоев окружающей интактной кожи [91,95]. Наиболее современным методом деструкции келоидов является использование лазерной терапии при помощи CO<sub>2</sub> лазера в комбинации с введением триамцинолона [98, 105, 106]. Авторами установлено, что данный подход улучшил результаты терапии до 93% случаев. Физические методы доставки ферментных препаратов, такие как электро - и ультрафонофорез не только улучшают проницаемость эпидермиса для вводимых в келоид препаратов, но и сами обладают фибромодулирующим и потенцирующим эффектом. Важным этапом терапии келоидных рубцов является использование компрессионного метода, механизм действия которого связан с ограничением кровенаполнения рубца питательными веществами и кислородом, что приводит к апоптозу [15]. Предлагаются комбинации внутрирубцового введения кортикостероида и

лонгидазы с локальной компрессионной и лучевой терапией, однако, в обследуемых группах имели место рецидивы келоидов. В литературе имеются сведения о том, что высокой терапевтической эффективностью обладает сочетание криодеструкции и СВЧ-терапии, которые в 96,9% случаев показали хороший эффект при лечении только «ложных» постэруптивных рубцов [33,36,66].

Применение ретиноидов при лечении рубцов кожи началось в 70-х годах, когда впервые было показано, что витамин А и его производные вызывают регрессию рубцовой ткани [15,69]. Авторами доказано, что ретиноиды угнетают пролиферацию фибробластов и отложение коллагена. В результате была доказана эффективность 0,05% крема с третиноином [91], однако, в связи с выраженными побочными эффектами в виде раздражения, которое встречалось в 50% случаев, и атрофии кожи, наблюдаемое в 10% случаев, данный препарат не нашел своего применения при лечении келоидов.

Другие исследователи в 73,2% случаев получили хороший результат при проведении комплексной терапии, включающей физиотерапевтическое применение препаратов коллагеназы в комбинации с фотолечением и пластическим массажем [92,95,99]. Разнообразные методы лечения келоидов, используемые в виде монотерапии, или в различных комбинациях, не всегда приводят к желаемому результату. Используемые до настоящего времени методы лечения келоидных рубцов не предусматривают дифференцированного подхода с учетом половой принадлежности и сопутствующих дермопатий, в связи с чем, возникает необходимость совершенствования терапии келоида для достижения максимально эффективной эстетической коррекции данного вида рубца среди лиц женского пола.

Как было указано выше, в большинстве случаев особенностями кожного покрова у женщин репродуктивного возраста являются такие состояния, как повышенная сальность кожи и акне, на фоне которых могут развиваться патологические рубцы. Доказана эффективность системного применения

эстрогенов в виде этинилэстрадиола, который улучшил состояние кожного статуса за счет уменьшения кожного сала на 25-30% [20]. Комбинированные контрацептивные препараты нашли широкое применение в терапии андрогензависимых дермопатий. Во время приема Диане-35 снижается усиленная функция сальных желёз, что после 3-4-х месячной терапии приводит к уменьшению имеющейся сыпи. Однако, при назначении препарата «Жанин», содержащего этинилэстрадиол и диеногест, невоспалительные элементы регрессируют активнее, чем воспалительные, что обуславливает целесообразность его назначения при II степени тяжести акне. В то же время назначение «Диане-35» приводило к более активному разрешению воспалительных акне, что говорит о целесообразности его применения у женщин с III степенью тяжести акне [20,26,29,31].

Не вызывает сомнения тот факт, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК), обладающие патогенетическим действием за счет антиандрогенного эффекта, приводят к положительному лечебному результату. Антиандрогенное действие гестагена дроспиренона (ДРСП), входящего в состав препарата «Ярина», способствует не только снижению средних концентраций тестостерона, свободного тестостерона и андростендиона, но и приводит к уменьшению дерматологических симптомов.

Эффективность Дроспиренона связана с его антиандрогенной активностью, так как он является аналогом негормонального препарата спиронолактона, непосредственно блокирующего рецепторы андрогенов и снижающего активность  $5\alpha$ -редуктазы. Однако при назначении спиронолактона возможны нарушения менструального цикла, развитие гипокалиемии, особенно у больных с нарушениями функций печени и почек. По мнению некоторых исследователей, длительный прием спиронолактона увеличивает риск развития опухолей молочных желёз [54, 60,74,84,110]. Последние 20 лет в клинической практике применяется аналог спиронолактона — Дроспиренон (Ярина), который являясь производным  $17\alpha$ -спиролактона, оказывает разнонаправленное комбинированное действие, обеспечивая

прогестагенный, антиминералокортикоидный и антиандрогенный эффекты без эстрогенной, андрогенной и глюкокортикоидной активности [49]. По своему биологическому свойству Дроспиренон приближен к эндогенному прогестерону, так как в его структуре нет этинильного радикала, в связи с чем, он является безопасным препаратом для лечения андрогензависимых дермопатий начиная с пубертатного возраста [30,31]. На фоне приема препарата Ярина (Дроспиренон) у женщин с гиперандрогенными состояниями кожи наблюдается выраженный регресс невоспалительных и воспалительных элементов соответственно на 46% и 55% по сравнению с исходными показателями, а секреция кожного сала снижается на 31,0%. К концу лечения клиническое улучшение у женщин с андрогензависимыми дермопатиями наблюдалось в 89% случаев [30, 102].

Эффективность Дроспиренона при лечении акне доказывают исследования, в которых у 70% девочек отмечалось не только улучшение состояния кожи, снижение массы тела, но и полное выздоровление через 9 месяцев терапии [51]. Авторы предлагают индивидуальный подход к терапии гиперандрогении и рекомендуют назначать антиандрогенную терапию девочкам, имеющим кожные проявления гиперандрогении даже при нормальном или сниженном уровне тестостерона в крови и отсутствии синдрома поликистоза яичников [52].

При сравнительном изучении динамики воспалительных и невоспалительных элементов акне в результате применения Дроспиренон содержащих препаратов, зарегистрировано выраженное снижение дерматологического индекса акне на 88,4% - 97,1% в то время, как на фоне приема ципротерона ацетата, наблюдалось снижение индекса акне на 52,2%. [20]. Себостатический эффект при применении препарата Ярина (Дроспиренон) для лечения акне, выражался в снижении продукции кожного сала более чем на 25% в сравнении с контрольной группой, где изменение продукции кожного сала было незначительным.

Таким образом, лечение келоидных рубцов является сложной задачей, на что указывает широкий арсенал методов их терапии. Однако существующие на сегодняшний день методики применяются в качестве местной терапии и не предусматривают системного подхода, в связи с чем, являются одинаковыми как для мужчин, так и для женщин. Учитывая возрастные особенности женского пола и зависимость состояния кожного покрова от гормонального фона в разные периоды жизни женщин, представленная работа направлена на выявление этих особенностей и оптимизацию терапии келоидных рубцов.



## Глава 2. Материал и методы исследования

### 2.1. Характеристика обследуемых больных

С целью изучения взаимосвязи келоидных рубцов у женщин с гиперандрогенными состояниями кожи, в период с 2013 по 2018 годы в кожном отделении Государственного учреждения «Городская клиническая больница кожных болезней» в хронологическом порядке было обследовано 220 больных с келоидными рубцами, из которых 118 (53,6%) являлись лицами женского пола в возрасте от 15 до 30 лет.

Критерии включения в исследование:

1. Женский пол
2. Психическое здоровье
3. Письменное согласие пациенток на участие в исследовании

Критерии исключения больных из исследования:

1. Женщины, планирующие беременность в течение одного года
2. Беременные и кормящие женщины
3. Использование гормональных препаратов в течение последних 3 месяцев
4. Заболевания сосудов (варикозное расширение вен нижних конечностей, тромбофлебит, цереброваскулярные нарушения)
5. Сахарный диабет
6. Психические заболевания

Средний возраст обследуемых женщин составил  $17,5 \pm 1,2$  лет. Доля подростково-юношеского возраста составила 53,4%. Все обследуемые женщины были распределены в зависимости от причины формирования келоидных рубцов. Из 118 обследуемых женщин у 65 (55,1%) келоидные рубцы появились без причины, то есть были спонтанными, или «истинными» келоидами. У остальных 53 (44,9%) пациенток наблюдались «ложные» рубцы, причиной формирования которых являлись различные травматические факторы: 25 (47,2%) ожоги, 16 (30,2%) - оперативные вмешательства, 12 (22,6%) - травмы колющими предметами).

## **2.2. Методы исследования**

Комплексное обследование больных проводилось с целью выявления сопутствующих заболеваний, которое состояло из консультаций терапевта, гинеколога и эндокринолога. Всем пациенткам проводились клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование венозной крови, УЗИ щитовидной железы и органов брюшной полости.

### **2.2.1. Определение фототипа кожи у женщин с келоидными рубцами по классификации Т. Фицпатрика**

Определение фототипа кожи было проведено 65 пациенткам с «истинными» и 53 – с «ложными» келоидами. Фототипы оценивались по следующим признакам:

Тип I. Очень светлая кожа молочно-белого оттенка. Цвет волос светлый, глаза-голубые или светло-серые.

Тип II. Кожа светлая, иногда с веснушками. Цвет волос от светло-русых до светло-каштановых; глаза - голубого, серого или зеленого оттенка.

Тип III. Кожа смугловатая или же цвета слоновой кости. Цвет глаз – светло-карий; цвет волос – от темно-русого блондина до светлого либо темного шатена.

Тип IV. Кожа смуглая; цвет глаз - темный (карий или черный); цвет волос коричневый или черный.

Тип V. Кожа темно-коричневая с желтоватым оттенком; темно-карие или черные глаза; темные черные волосы.

Тип VI. Очень темный, иссиня-черный цвет кожи; черные глаза и волосы.

### **2.2.2. Клиническая оценка келоидных рубцов**

Клиническая оценка келоидных рубцов проводилась всем обследуемым женщинам по универсальной оценочной шкале рубцов Ванкувера - Vancouver Scar Scale, модифицированной Фисталь Н.Н. (2006) (таблица 2.1.).

**Таблица 2.1.- Универсальная оценочная шкала рубцов**

<b>Признак</b>	<b>Методика</b>	<b>Количество баллов</b>
Толщина рубца	Определение степени возвышения рубца над поверхностью окружающей здоровой кожи	0 – на уровне здоровой кожи; 1 – до 1 мм над уровнем здоровой кожи; 2 – до 2 мм над уровнем здоровой кожи; 3 – до 4 мм над уровнем здоровой кожи; 4 – > 4 мм над уровнем здоровой кожи;
Равномерность толщины рубца	Определение равномерности толщины рубца на всей его площади	0 – равномерная толщина; 1 – 25% площади рубца имеет неравномерную толщину; 2 – 50% площади рубца имеет неравномерную толщину; 3 – 75% площади рубца имеет неравномерную толщину; 4 – неравномерная толщина всего рубца;
Васкуляризация рубца	Определение цвета рубца в зависимости от степени его васкуляризации	0 – цвет неповрежденной кожи; 1 – розовый цвет рубца; 2 – красный цвет рубца; 3 – пурпурный цвет рубца;
Пигментация рубца	Определение наличия пигмента в рубцовой ткани.	0 – нормопигментация рубца; 1 – гипопигментация рубца; 2 – смешанная пигментация рубца; 3 – гиперпигментация рубца;
Консистенция рубца	Определение плотности и подвижности рубцовой ткани	0 – берется в складку; 1 – берется в складку с трудом; 2 – плотный, малоподвижный; 3 – плотный, неподвижный;
Изъязвления рубца	Определение наличия язвенных дефектов на поверхности рубца	0 – изъязвлений нет; 1 – изъязвления в стадии заживления; 2 – персистирующая язва; 3 – прогрессирующая язва;
Температура рубца	Определение индикаторным термометром и сравнение с температурой здоровой кожи	0 – соответствует температуре близлежащей неповрежденной кожи; 1 – ниже температуры близлежащей неповрежденной кожи; 2 – выше на 0,5°C; 3 – выше на 1°C;
Боль, зуд	Путем опроса и оценки по визуальной аналоговой шкале оценки боли	0 – симптомы отсутствуют; 1 – слабые, непостоянные; 2 – постоянные; 3 – выраженные;
Прогрессирование рубца	Выявление прогрессирования рубца путем опроса и наблюдения	0 – не прогрессирует; 1 – слабая прогрессия рубца; 2 – умеренная прогрессия рубца; 3 – быстро прогрессирует;
Чувствительность	Сравнение чувствительности рубцовой ткани и близлежащей неповрежденной кожи	0 – чувствительность не отличается; 1 – повышена; 2 – снижена; 3 – отсутствует.

Суть метода состоит в балльной оценке келоида по 10 параметрам по таблице 2.1. Для измерения толщины и равномерности рубца использовали циркуль и миллиметровую линейку; температура рубца оценивалась при помощи портативного температурного сенсора для прецизионных измерений фирмы «Philips» по показателю разницы между температурой в области рубца и близлежащей здоровой кожи.

Оценка боли в зоне келоида проводилась при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), которая представляет собой линейку длиной 10 см, начальная точка которой указывает на отсутствие боли, конечная точка обозначает непереносимую боль. Больной самостоятельно должен отметить уровень боли точкой на отрезке этой линии. Точка напротив цифры 1 – наличие едва заметной боли, 4см – слабой боли, 6см – умеренная боль, 7см – беспокоящая, 8см – сильная, 9см – очень сильная, 10см – непереносимая.

Сравнение чувствительности рубцовой ткани и близлежащей неповрежденной кожи проводили прикосновением кисточки (поверхностная чувствительность) и давлением на рубец пальцем (глубокая чувствительность). При суммировании баллов высчитывался общий показатель. Чем выше общий показатель, тем тяжелее клиническое состояние келоида.

### **2.2.3. Оценка степени тяжести акне**

Оценка степени тяжести акне проводилась по подсчету дерматологического индекса акне (ДИА) (Acne Dermatology Index; American Academy of Dermatology, 1999-2000), ДИА рассчитывается по формуле:

ДИА= A + B + C + D, где

A- коэффициент, отражающий количество комедонов

B- коэффициент, отражающий количество папул

C- коэффициент, отражающий количество пустул

D- коэффициент, отражающий количество узлов

Коэффициенты подсчитывались в баллах по таблице 2.2.

**Таблица 2.2. – Коэффициенты дерматологического индекса акне.**

<b>Количество элементов</b>	<b>А</b>	<b>В</b>	<b>С</b>	<b>Д</b>
Отсутствуют	0 баллов	0 баллов	0 баллов	0 баллов
Единичные (менее 5)	1балл	1балл	1балл	1балл
Умеренные (6-15)	2балла	2балла	2балла	2балла
Много (более 15)	3балла	3балла	3балла	3балла

Степень тяжести акне оценивали по следующим критериям:

1. Легкая форма – ДИА от 1 до 5 баллов
2. Средняя форма – ДИА от 6 до 10 баллов
3. Тяжелая форма – ДИА от 11 до 15 баллов

#### **2.2.4 Оценка наличия и степени выраженности гирсутизма**

С этой целью использовалась шкала Ферримана - Голлвея, которая предусматривает определение степени оволосения в 11 областях:

##### **I. Верхняя губа - единичные волоски по наружному краю:**

1. Маленькие усики по наружному краю.
2. Усы, занимающие половину наружной области
3. Усы, распространяющиеся до средней линии

##### **II Подбородок**

1. Единичные рассеянные волосы
2. Более обильный рост рассеянных волос
3. Незначительное сплошное оволосение
4. Обильное сплошное оволосение

##### **III Грудь**

1. Волосы вокруг сосков
2. Волосы вокруг сосков и по средней линии
3. Дугообразное оволосение три четверти груди
4. Сплошное оволосение

##### **IV Верхняя половина спины**

1. Отдельные рассеянные волосы

2. Значительное количество волос, но они рассеянные
3. Незначительное сплошное оволосение
4. Обильное сплошное оволосение

#### **V Нижняя половина спины**

1. Сакральный пучок
2. Сакральный пучок и небольшое оволосение на латеральной поверхности
3. Оволосение нижней половины спины
4. Сплошное оволосение

#### **VI Верхняя половина живота**

1. Отдельные волосы по белой линии
2. Более обильное оволосение по белой, линии
3. Оволосение половины верхнего отдела живота
4. Сплошное оволосение

#### **VII Нижняя половина живота**

1. Отдельные волосы по белой линии
2. Полоски волос по белой линии
3. Широкая полоска волос по белой линии
4. Рост волос в виде треугольника

#### **VIII Плечо**

1. Рассеянные волосы, покрывающие не более четверти поверхности плеча
2. Более обильное оволосение, но неполное
3. Незначительное сплошное оволосение
4. Обильное сплошное оволосение

#### **IX Предплечье**

- 1 и 2 - незначительное сплошное оволосение тыльной поверхности
- 3 и 4 - обильное сплошное оволосение тыльной поверхности

#### **X Бедро**

- 1 и 2 - незначительное сплошное оволосение тыльной поверхности

3 и 4 - обильное сплошное оволосение тыльной поверхности

## **XI Голень**

1 и 2 - незначительное сплошное оволосение тыльной поверхности

3 и 4 - обильное сплошное оволосение тыльной поверхности

Каждая андрогензависимая зона оценивалась в баллах: «0» - отсутствие волос; от 1 до 7 баллов – нормальное оволосение; от 8 до 12 баллов – оволосение, пограничное между нормальным и избыточным; более 12 – гирсутизм.

### **2.2.5. Оценка выраженности клинических проявлений андрогенной алопеции**

С этой целью был проведен осмотр кожи волосистой части головы, оценивалось видимое поредение, истончение волос. Для оценки выраженности клинических проявлений облысения использовали классификацию алопеции по E. Ludwig (1977), где учитываются три стадии:

I стадия - истончение волос в лобно-теменной области, по фронтальной линии роста волос (1-3см), густота волос не изменена.

II стадия - выраженное поредение и истончение волос в данной области.

III стадия - частичное или практически полное облысение в указанной области, волосы значительно истончены.

Признаки андрогенной алопеции выявлялись при помощи трихологического аппарата: микрокамера «Aramo SG» (компания "Aram HUVIS Co., Ltd.", Республика Корея). При этом оценивалась плотность, количество волос в андрогензависимой (теменной) и андрогеннезависимой (затылочной) зонах, процентное соотношение волос, находящихся в фазе анагена и телогена, диаметр волос, соотношение терминальных и веллусоподобных волос.

Исследование проводилось на базе ГУ «Городская клиническая больница кожных болезней».

### **2.3 Определение содержания стероидных гормонов в сыворотке крови**

Определение в плазме крови белковых (ЛГ, ФСГ) и стероидных гормонов (эстрадиол, дегидроэпиандростерона – сульфат (ДГАЭ-С), пролактин, тестостерон, кортизол и прогестерон) проводилось методом твёрдофазного иммуноферментного анализа в зависимости от фазы менструального цикла до начала лечения, через 6 месяцев и через 12 месяцев терапии в лаборатории клинической больницы «Мадади Акбар».

### **2.4. Лечение келоидных рубцов у женщин**

Терапия келоидных рубцов кожи у женщин проводилась с учетом выявленных нарушений в стероидном профиле крови, наличия сопутствующих андрогензависимых дермопатий и патологических состояний репродуктивной системы. С целью оптимизации лечения пациенткам основных групп в качестве системной терапии назначался пероральный монофазный гормональный препарат Дроспиренон (30 мг этинилэстрадиола+3мкг дроспиренона) в течение 12 месяцев. Исследования показали, что антиандрогенное действие гестагена Дроспиренона (ДРСП), входящего в состав препарата «Ярина», способствует не только снижению средних концентраций тестостерона, свободного тестостерона и андростендиона, но и приводит к уменьшению дерматологических симптомов [20]. Эффективность данного препарата доказана при лечении акне, когда наблюдалось выраженное снижение дерматологического индекса акне в 88,4% - 97,1% случаев, что на 52,2% больше, чем во время применения ципротерона ацетата [20, 31]. Доказан себостатический эффект при применении препарата Ярина (Дроспиренон), что выражалось в снижении продукции кожного сала более чем на 25% по сравнению с контрольной группой. Кроме того, при лечении акне у девочек доказана эффективность и безопасность Дроспиренона, при приёме которого у 70% пациенток пубертатного возраста отмечалось полное выздоровление через 9 месяцев терапии [51,52]. Многие исследователи предлагают индивидуальный подход к терапии гиперандрогении и рекомендуют назначать антиандрогенную терапию девочкам, имеющим кожные проявления гиперандрогении даже при



нормальном или сниженном уровне тестостерона в крови и отсутствии синдрома поликистоза яичников [20, 31, 51, 107,119].

Местное лечение келоидов проводилось разработанным нами комплексным поэтапным методом:

I этап заключался в комплексном применении физиотерапевтических методов (электрофорез с лидазой + ультрафонофорез с фторокортом).

Применение ферментативных и кортикостероидных препаратов в сочетании с ультразвуковой терапией обосновано патогенетическим воздействием данного метода на уменьшение пролиферативных процессов соединительной ткани и восстановление собственной коллагеназы [56]. Активация микрокровотока и восстановление васкуляризации в зоне келоида в 73,2% случаев приводит к хорошему результату [16, 27], Использование данного метода на первом этапе терапии является подготовительным шагом к криодеструкции, так как смягчает ткань рубца и уменьшает его гиперчувствительность.

II этап – криодеструкция келоида, которая проводилась с помощью криохирургических наконечников для рубцов соответствующей площади. С целью профилактики рецидивов келоидного рубца в основной группе больных центральная часть келоида подвергалась криодеструкции, а в сохраненные периферические края производилось введение Кеналог - 40 один раз в месяц на протяжении 12 месяцев. Обоснованием данного метода является то, что при частичном сохранении края келоида предотвращается травмирование окружающей здоровой кожи, а введение Кеналог - 40 (триамцинолона ацетата) уменьшает синтез коллагена и медиаторов воспаления в процессе заживления раны и предотвращает развитие рецидивов келоидного рубца.

III этап – химический пилинг, который заключался в применении 25% трихлоруксусной кислоты с целью выравнивания поверхности келоида.

Использовали TCA пилинг производства MEDIDERMA (Испания). Процедура TCA 25% пилинга заключалась в нанесении препарата на рубец с экспозицией 15-20 минут до появления симптома «иней», то есть «фрост»

эффекта. Время экспозиции составляло 15-20 минут. После полного отшелушивания образовавшейся после пилинга плотной корочки (2-3 недели), процедура 3-хкратно повторялась с интервалом 1 месяц.

IV этап – компрессионная терапия.

Проводилась с целью профилактики роста келоидных рубцов. Данный метод позволяет достичь ограничения кровенаполнения рубца, и как следствие, уменьшить доставку в зону келоида питательных веществ и кислорода, что приводит к апоптозу, ускоряет созревание коллагена и уплотняет рубец [15]. Компрессия производилась при помощи пластыря, под который предварительно наносили тонким слоем мазь «Фторокорт» (триамцинолона ацетонид). Длительность воздействия компрессии составляла не менее 6 часов в сутки на протяжении 1 месяца.

Больным основных групп поэтапная терапия проводилась в комплексе с приемом перорального монофазного гормонального препарата Дроспиренон (30 мг этинилэстрадиола+3мкг дроспиренона) в течение 12 месяцев. Пациенты контрольных групп получили терапию без применения системного гормонального препарата Дроспиренон.

## **2.5. Статистическая обработка результатов**

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью стандартного пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки нормальности распределения количественных данных применялись графические (частотная гистограмма) и расчётные (критерий Колмогорова Смирнова, Шапиро-Уилка) методы. Количественные величины описывались в виде среднего значения и его стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Для анализа межгрупповых различий количественных независимых величин использовался U-критерий Манна-Уитни, при множественных сравнениях – H-критерий Краскела-Уоллиса. Для парного сравнения зависимых количественных показателей использовался T-критерий Вилкоксона. Качественные значения отражены в виде абсолютных величин (n) и процентных долей. Для выявления различий частот значений качественных показателей между группами и оценки

их статистической значимости применялся критерий  $\chi^2$ , в том числе с поправкой Йетса, при небольшом количестве наблюдений рассчитывался точный критерий Фишера. При сравнении качественных показателей в динамике использовался критерий Мак-Немара. Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### Глава 3. Клиническая характеристика пациенток с келоидными рубцами

При изучении особенностей клинического течения келоидных рубцов у обследуемых пациенток учитывали возраст, фототип кожи, локализацию и площадь келоидных рубцов, характер боли в зоне рубца, клинические проявления келоида, эффективность ранее проведенной терапии, данные о сопутствующих эндокринных заболеваниях и патологии со стороны органов репродуктивной системы.

#### 3.1. Результаты клинико-anamnestического обследования женщин с келоидными рубцами

Была выявлена зависимость между возрастом женщин и видом келоидного рубца (таблица 3.1.)

**Таблица 3.1. - Распределение пациенток в зависимости от вида келоидного рубца и возраста, абс (%)**

Возрастная категория	Истинные келоиды (n=65)	Ложные келоиды (n=53)	p
15-18 лет	29 (44,6%)	2 (3,8%)	<0,001*
19-22 лет	24 (36,9%)	8 (15,1%)	<0,05
23-26 лет	9 (13,8%)	16 (30,2%)	<0,05
27-30 лет	3 (4,6%)	27 (50,9%)	<0,001*

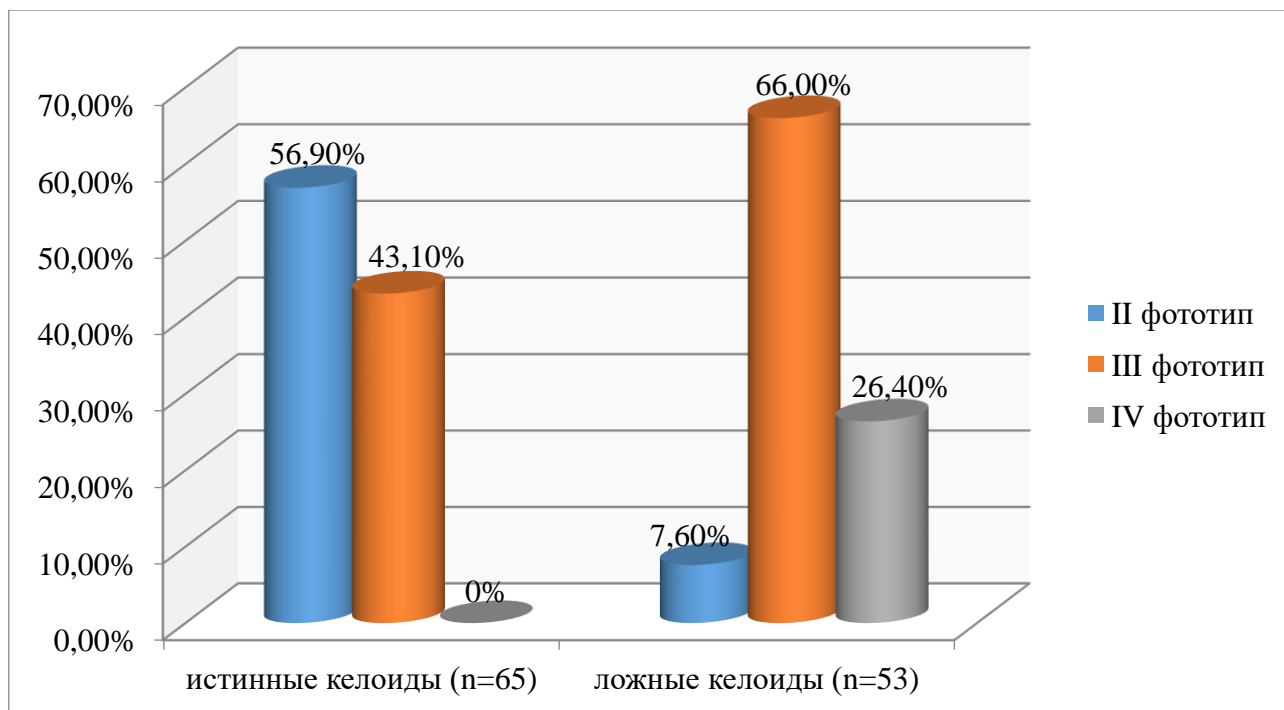
Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йетса, \*по точному критерию Фишера)

Как видно из таблицы, «истинные» келоидные рубцы чаще наблюдались в подростково-юношеском возрасте пациенток. В данном возрастном периоде «истинные» келоиды встречались у 29 (44,6%) больных, что в 9,7 раз больше, чем в возрасте 27-30 лет. В то же время, «ложные» рубцы в этой возрастной группе встречались в 13,5 раз реже, чем в категории 27-30 лет ( $p < 0,001$ ). В возрасте до 22-х лет число больных с «истинными» келоидами составило 53

(81,5%) случая, а с «ложными» - 10 (19,0 %). Пациенток с «истинными» келоидами старше 22-х лет было 18,5%, а с «ложными» - 81,1%.

Следовательно, «истинные» келоиды чаще встречаются во втором и третьем, а «ложные» - в третьем и четвертом десятилетии жизни женщин.

При изучении взаимосвязи между келоидными рубцами и фототипами кожи пациенток, было выявлено, что все обследованные относились ко II, III и IV фототипам (рисунок 3.1.).



**Рисунок 3.1. - Фототипы кожи у женщин с разными видами келоидных рубцов**

Из рисунка видно, что из всего количества больных с келоидными рубцами светлый II фототип встречался у 41(34,7%) пациентки. Темные фототипы составили 77 (65,3%) женщин, из которых 14 (18,2%) относились к IV фототипу. «Истинные» келоиды формировались чаще у лиц со светлым фототипом, который встречался в 1,3 раза чаще, чем темный - III фототип (56,9% против 43,1%). При этом «ложные» келоиды у лиц со II фототипом наблюдались лишь в 7,6% случаев, а у лиц с III и IV фототипом «ложные» келоиды наблюдались у 66,0% и 26,4% пациенток соответственно. Следует отметить, что «истинные» келоиды не выявлены ни у одной пациентки с IV

фототипом кожи. Следовательно, «истинные» келоиды преимущественно появляются при светлых фототипах кожи, а «ложные» - при темных.

Были выявлены особенности локализации келоидных рубцов у пациенток с разными видами келоидов (таблица 3.2.).

**Таблица 3.2. - Распределение больных в зависимости от вида келоида и его локализации**

<b>Локализация</b>	<b>Истинные келоиды (n=65)</b>	<b>Ложные келоиды (n=53)</b>	<b>p</b>
Лицо	3 (4,6%)	12 (22,6%)	<0,01*
Мочка уха	2 (3,1%)	4 (7,6%)	>0,05*
Грудь	26 (40,0%)	6 (11,3%)	<0,001
Спина	2 (3,1%)	7 (13,2%)	<0,05*
Плечи	17 (26,2%)	6 (11,3%)	<0,05
Живот	0	18 (34,0%)	
Ягодицы	15 (23,0%)	0	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йетса, \*по точному критерию Фишера)

Как видно из таблицы, «истинные» келоидные рубцы в 58 (89,2%) случаях формировались в келоидоопасных зонах: на коже груди - у 26 (40,0%) пациенток, коже плечевого пояса - у 17 (26,2%) и коже ягодиц – у 15 (23,0%). Такие области, как лицо, мочка уха и спина были поражены в 3 (4,6%), 2 (3,1%) и 2 (3,1%) случаях соответственно. Что касается пациенток с «ложными» келоидными рубцами, то они локализовались на различных участках кожного покрова в зависимости от места воздействия травмирующего фактора. Наиболее часто рубцы локализовались на местах оперативных вмешательств по передней линии живота - у 18 (34,0%) больных, на местах косметических вмешательств на коже лица - у 12 (22,6%), у 4 – на мочке уха (7,6%), у остальных 19 (35,8%) – на ожоговых поверхностях кожи.

Были проанализированы особенности клинического течения келоидных рубцов в зависимости от площади и вида келоидного рубца (таблица 3.3.).

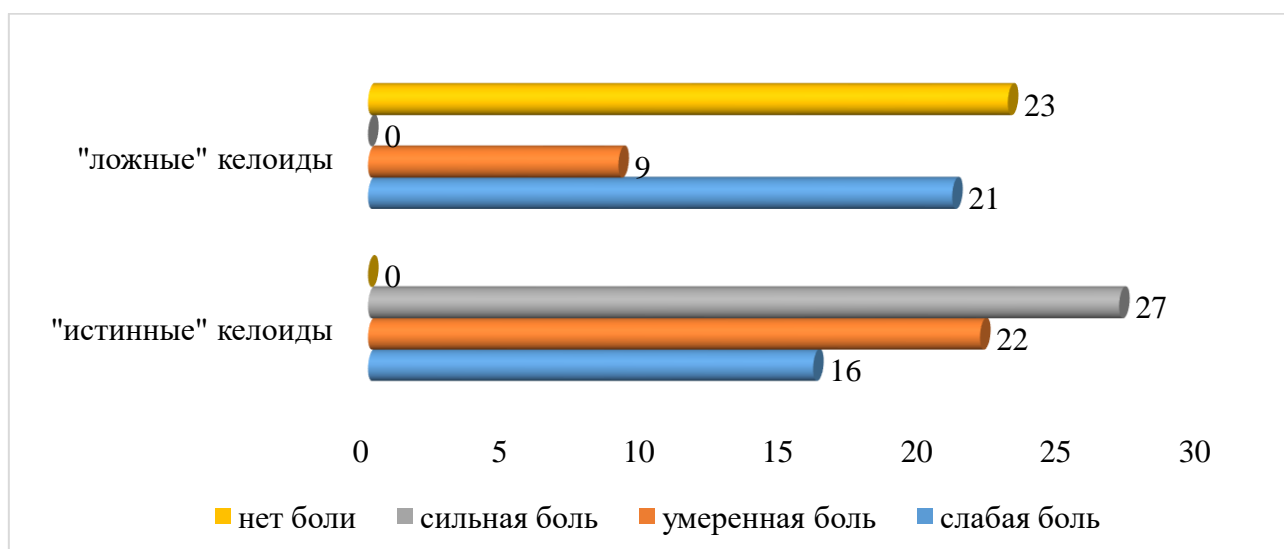
**Таблица 3.3. - Распределение пациенток в зависимости от площади и вида рубца**

Вид рубца	Площадь рубца (см <sup>2</sup> )		
	менее 10	10-50	более 50
«Истинные» келоиды (n=65)	39 (60,0%)	22 (33,8%)	4 (6,2%)
«Ложные» келоиды (n=53)	5 (9,4%)	21 (39,6%)	27 (51,0%)
p	<0,001	>0,05	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Площадь «истинных» келоидных рубцов у большинства пациенток (60,0%, n=39) составила менее 10 см<sup>2</sup>, а рубцы большей площади (более 50 см<sup>2</sup>) встречались лишь у 4 (6,2%) женщин. В то же время, «ложные» келоиды площадью более 50 см<sup>2</sup> встречались в 5,4 раза чаще чем площадью менее 10 см<sup>2</sup> (51,0% против 9,4%).

Установлены отличительные особенности характера боли в зоне келоида у пациенток с разными видами рубцов (рисунок 3.2.).



**Рисунок 3.2. - Характер боли у женщин с разными видами келоидных рубцов**

У всех обследуемых (100%) с «истинными» келоидами отмечалась боль разной интенсивности: у 27 (41,5%) пациенток наблюдалась сильная боль, у 22 (33,9%) – умеренная, у 16(24,6%)- слабая.

В то же время, при «ложных» рубцах у 23 (43,4%) пациенток наблюдалось отсутствие болевых ощущений в зоне келоида, у 21 (39,6%) - была выявлена слабая степень боли, у 9 (17%) – умеренная боль. Таким образом, слабая боль при «ложных» келоидах встречается в 1,3 раза чаще, чем у пациенток с «истинными» рубцами ( $p < 0,05$ ).

Другими словами, у лиц с «ложными» келоидами в зоне рубца не отмечалось выраженных болевых ощущений.

Особенности клинической картины «истинных» и «ложных» рубцов оценивали по общему показателю Ванкуверской шкалы (таблица 3.4.).

**Таблица 3.4. - Клинические проявления «истинных» и «ложных» келоидов по шкале Vancouver Scar Scale, баллы (Me [25q-75q])**

Признак	«Истинные» келоиды (n=65)	«Ложные» келоиды (n=53)	p
Высота рубца	3,6 [1,4-5,8]	3,0 [2,6-3,4]	>0,05
Равномерность	2,8 [2,4-3,3]	2,6 [2,2-3,0]	>0,05
Васкуляризация рубца	2,6 [2,4-2,9]	1,1 [0,9-1,3]	<0,001
Пигментация рубца	1,2 [0,7-1,7]	2,2 [1,8-2,6]	<0,001
Консистенция рубца	3,1 [2,7-3,5]	2,5 [2,3-2,7]	<0,001
Изъязвление рубца	2,1 [1,9-2,3]	-	
Температура рубца	1,4 [1,2-1,6]	2,1 [1,7-2,5]	<0,001
Зуд, парестезии	3,1 [2,7-3,5]	2,6 [2,2-3,0]	<0,001
Боль	2,5 [0,3-4,7]	1,3 [0,9-1,7]	<0,05
Прогрессирование рубца	3,5 [3,3-3,7]	2,4 [2,2-2,6]	<0,001
Общий показатель	26,2 [20,7-31,7]	19,8 [16,7-22,9]	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Общий показатель шкалы у пациенток с «истинными» келоидами составил 26,2 балла, что в 1,3 раза выше этого показателя обследованных лиц с «ложными» келоидами, у которых данный показатель составил 19,8. Наиболее выраженные отличительные признаки «истинных» и «ложных» келоидов



отражались на таких параметрах, как высота келоида, которая при «истинных» келоидах составила 3,6, а при «ложных» - 3,0. Показатель васкуляризации также был наиболее выраженным при «истинных» келоидах, чем при «ложных» и составил, соответственно 2,6 и 1,1 баллов, а консистенция келоида, соответственно 3,1 и 2,5 балла. Сила боли при «истинных» келоидах была в 1,9 раз выше, чем при «ложных» (2,5 против 1,3 баллов соответственно).

Следует отметить, что при «истинных» келоидах у 7 (10,8%) пациенток наблюдалось изъязвление келоидной ткани с образованием свищей, и данный показатель составил у них 2,1 балла, в то время как в группе больных с «ложными» келоидами такого явления не наблюдалось. «Истинные» келоиды в 1,5 раза чаще характеризовались прогрессированием по сравнению с «ложными», (показатель прогрессирования 3,5 балла против 2,4).

Таким образом, более тяжелое клиническое течение наблюдалось у больных с «истинными» келоидами.

Клинически «истинные» келоиды представляли собой единичные или разбросанные плотные образования красновато-розового цвета с неровными границами и различной формы (рисунок 3.3.).



**Рисунок 3.3.- «Истинный» келоид, появившийся спонтанно на коже передней поверхности грудной клетки**

Эти рубцы значительно возвышались над уровнем кожи и распространялись на окружающие ткани. Единичные келоиды в 29 (44,6%) случаях локализовались на коже передней поверхности грудной клетки.

У 19 (29,2%) пациенток наблюдались разбросанные келоиды небольших размеров. Чаще всего они локализовались на коже верхней части спины и плечевого пояса (рисунок 3.4.).



**Рисунок 3.4.- «Истинные» разбросанные келоиды на коже плечевого пояса**

«Ложные» келоиды характеризовались периодической болью в зоне рубца умеренной и слабой интенсивности (рисунок 3.5.).



**Рисунок 3.5.- «Ложный» келоид на месте послеоперационного шва по средней линии живота**

Рубцы представляли собой плотные образования красновато-розового цвета, границы и размеры которых выходили за пределы предшествующей травмы, возвышались над уровнем кожи, распространялись на окружающие ткани.

«Ложные» келоиды в 18 (34,0%) случаях располагались на месте послеоперационного шва по средней линии живота. В 4 (7,6%) случаях «ложные» келоиды локализовались на мочке уха после ее прокола (рисунок 3.6.).



**Рисунок 3.6.- «Ложный» келоид на месте прокола мочки уха**

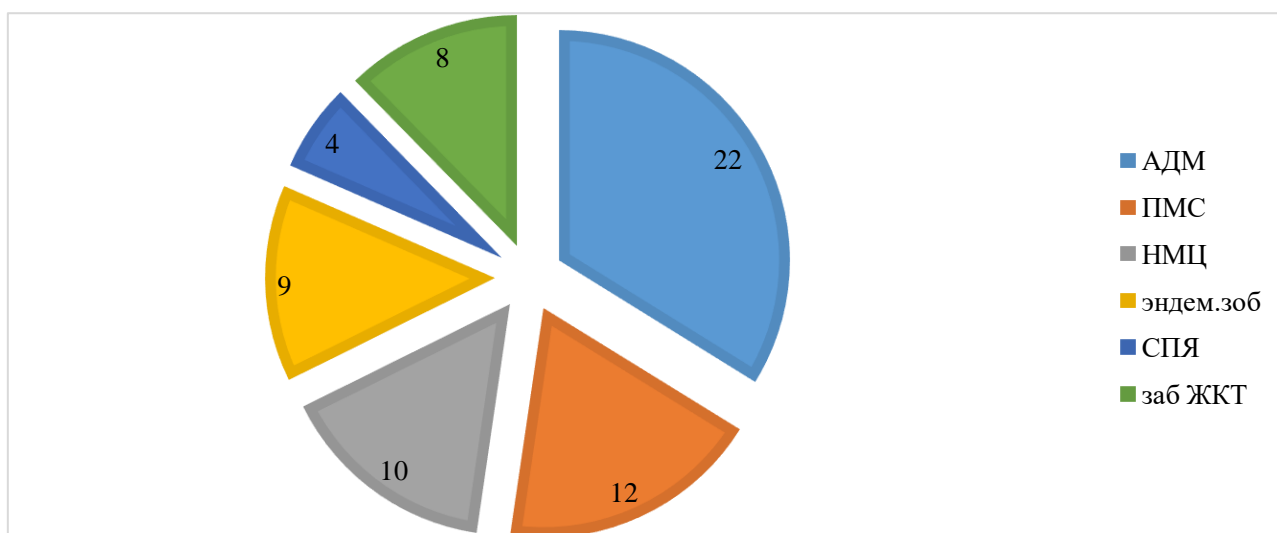
В 19 (35,8%) случаях «ложные» келоидные рубцы формировались на месте предшествующего ожога горячими жидкостями (вода, масло) (рисунок 3.7.).



**Рисунок 3.7.- «Ложный» келоид на месте ожога горячим маслом**

Выявление сопутствующей патологии у женщин с келоидными рубцами проводилось на основании обследования (общеклинические анализы крови и мочи, УЗИ внутренних органов, определение стероидного профиля крови) с последующим консультированием у специалистов (терапевтов, эндокринологов и гинекологов).

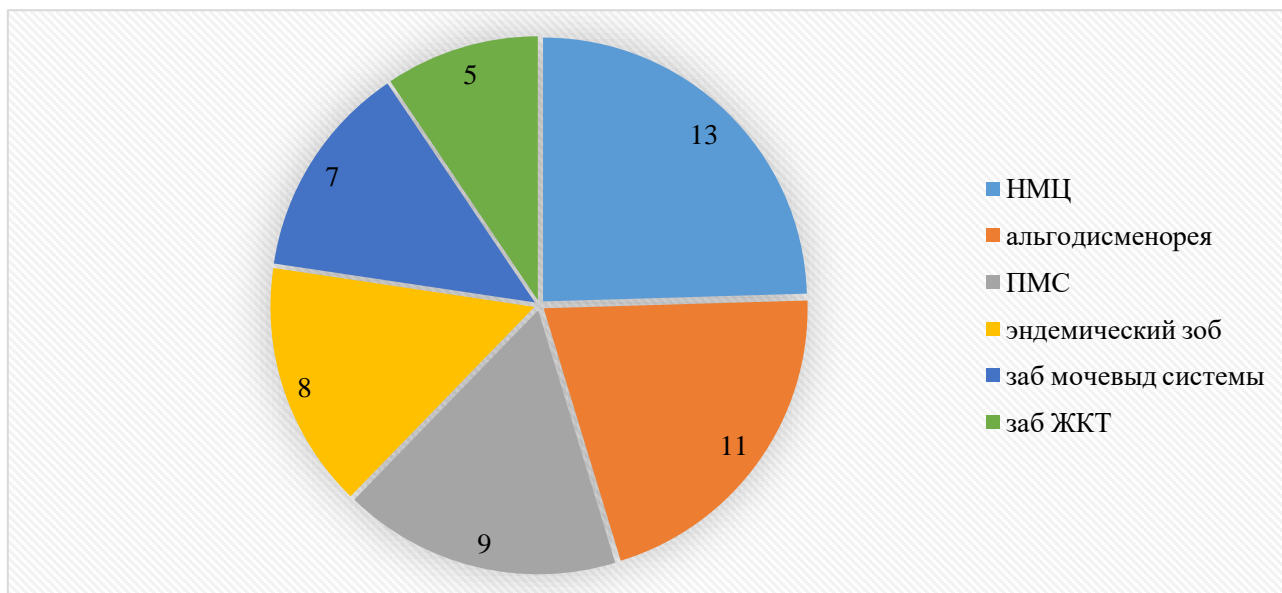
У 48(73,8%) пациенток с «истинными» келоидами были выявлены патологические состояния со стороны репродуктивной системы (рисунок 3.8.).



**Рисунок 3.8.-Сопутствующая патология у женщин с «истинными» келоидными рубцами (n=65)**

Так, альгодисменорея, выражающаяся появлением в дни менструации выраженных болей внизу живота выявлена у 22 (33,8%) пациенток с «истинными» келоидами. На втором месте по частоте наблюдался предменструальный синдром (ПМС), который отмечался у 12 (18,5%) пациенток. Нарушения менструального цикла выявлены у 10 (15,4%) пациенток, синдром поликистозных яичников (СПЯ) – у 4 (6,2%) обследованных женщин. Патология внутренних органов выявлена у 17 (26,1%) женщин с «истинными» келоидами: заболевания щитовидной железы - у 9 (13,8%) пациенток, желудочно-кишечного тракта - у 8 (12,3%), из которых у 3-х был диагностирован хронический гастрит, а у 5-ти – хронический панкреатит.

Среди женщин с «ложными» келоидами в большинстве случаев также выявлена сопутствующая патология со стороны репродуктивной системы, на которую приходилось 33 (62,3%) случая. Данные состояния проявлялись у 13 (24,5%) женщин в виде нарушений менструального цикла, у 11 (20,8%) – альгодисменореей, у 9 (17,0%) – предменструальным синдромом. В остальных случаях у 8 (15,1%) пациенток был выявлен эндемический зоб, у 7 (13,2%) – мочекаменная болезнь, у 5 (9,4%) – заболевания ЖКТ (1 – гастрит, 1-язвенная болезнь желудка, 3- холецистопанкреатит) (рисунок 3.9.).



**Рисунок 3.9.- Сопутствующая патология у женщин с «ложными» келоидными рубцами (n=53)**

Таким образом, у женщин с «истинными» келоидами сопутствующие патологические состояния со стороны репродуктивной системы выявлены в 48 (73,8%) случаях, а с «ложными» - в 33 (62,3%).

Что касается ранее проведенной терапии, выяснено, что у обследованных пациенток она заключалась в применении различных вариантов удаления келоидов, топического лечения и применения физиотерапии.

Общее количество рецидивов в группе пациенток с «истинными» келоидами регистрировалось в 1,6 раз чаще, чем в группе женщин с «ложными» рубцами (89,2% против 56,6% случаев).

Обращает на себя внимание тот факт, что после хирургического иссечения в группе больных с «истинными» рубцами отмечалось 100% количество рецидивов, тогда как в группе пациенток с «ложными» келоидами их число составило 35,7%. Среди всех используемых методов лечения, применение физиотерапии у пациенток с «истинными» рубцами дало наибольшую эффективность, вследствие чего рецидивы наблюдались в 75% случаев, хотя их количество оказалось в 1,2 раза выше, чем в группе с «ложными» келоидами (таблица 3.5.).

**Таблица 3.5. - Ранее проведенная терапия у женщин с келоидными рубцами, абс (%)**

Методы терапии	«истинные» келоиды (n=65)		«ложные» келоиды (n=53)	
	Кол-во больных	Рецидивы	Кол-во больных	Рецидивы
Хирургическое иссечение	12 (18,5%)	12 (100%)	14(26,4%)	5 (35,7%)
Криодеструкция	11 (16,9%)	10 (90,9%)	9 (17,0%)	4 (44,4%)
Внутрирубцовое введение кортикостероидов	17 (26,2%)	16 (94,1%)	11(20,8%)	10 (90,9%)
Внутрирубцовое введение лидазы	9 (13,8%)	8 (88,9%)	11 (20,8%)	6 (54,5%)
Физиотерапевтические методы (электрофорез, ультразвуковая терапия, СВЧ-терапия)	16 (24,6%)	12 (75%)	8 (15,0%)	5 (62,5%)
Итого	65 (100%)	58 (89,2%)	53 (100%)	30 (56,6%)

Как видно из таблицы 3.5., в группе больных с «истинными» келоидами рецидивы после криодеструкции наблюдались в 2 раза чаще, чем с «ложными». Внутрирубцовое введение кортикостероидов привело к появлению рецидивов у больных с «истинными» и «ложными» келоидами в 94,1% и в 90,9% случаев соответственно. Количество рецидивов после внутрирубцового введения лидазы у больных с «истинными» келоидами наблюдалось в 1,6 раз чаще, чем в группе больных с «ложными» келоидами.

Таким образом, в группе женщин с «истинными» келоидами в 100% случаев рецидивы наблюдались после хирургического иссечения келоидов, и меньше всего – после физиотерапевтических методов (75,0%). В группе женщин с «ложными» келоидами наблюдалась обратная тенденция: хирургическое иссечение келоидов вызывало наименьшее количество рецидивов (35,7%), в то время как введение кортикостероидов внутрь рубца сопровождалось рецидивами в 90,9% случаях.

Таким образом, «истинные» келоидные рубцы у женщин появляются спонтанно и встречаются в 1,2 раза чаще, чем «ложные». Они формируются в

подростково-юношеском возрасте, локализуются в келоидоопасных зонах, имеют небольшой размер и наиболее выраженные признаки тяжести течения - боль в зоне рубца, тенденцию к прогрессированию и изъязвлению. «Истинным» келоидам подвержены женщины со светлыми фототипами, а «ложным» - с темными. Патологические состояния репродуктивной системы при «истинных» келоидах встречаются в 1,2 раза чаще, чем при «ложных». Кроме того, у женщин с «истинными» келоидами рецидивы встречаются в 1,6 раза чаще, чем у пациенток с «ложными» рубцами.

## **Глава 4. Сопутствующие андрогензависимые дерматиты и стероидный профиль крови у женщин с келоидными рубцами**

### **4.1. Андрогензависимые дерматиты у женщин с келоидными рубцами**

С целью выявления взаимосвязи формирования келоидных рубцов у женщин с гиперандрогенными состояниями нами проведено исследование по выявлению у пациенток андрогензависимых дерматитов. Симптомокомплекс гиперандрогенных состояний кожи включает в себя себорею, акне, гирсутизм и алопецию, именуемых в литературе как SANA - синдром, от англ. «seborrhea, acne, hirsutism, alopecia».

Изучение кожного статуса обследованных пациенток выявило такие состояния, как себорея волосистой части головы, себорея гладкой кожи и складок (таблица 4.1.).

**Таблица 4.1. - Клинические проявления себореи у женщин с «истинными» и «ложными» келоидными рубцами**

<b>Виды себореи</b>	<b>«Истинный» келоид (n=65)</b>	<b>«Ложный» келоид (n=53)</b>	<b>p</b>
Себорея волосистой части головы	25 (38,5%)	20 (37,7%)	>0,05
Себорея гладкой кожи и складок	32 (49,2%)	15 (28,3%)	<0,05
Не наблюдалось	8 (12,3%)	18 (34,0%)	<0,01*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ ; \*с поправкой Йетса)

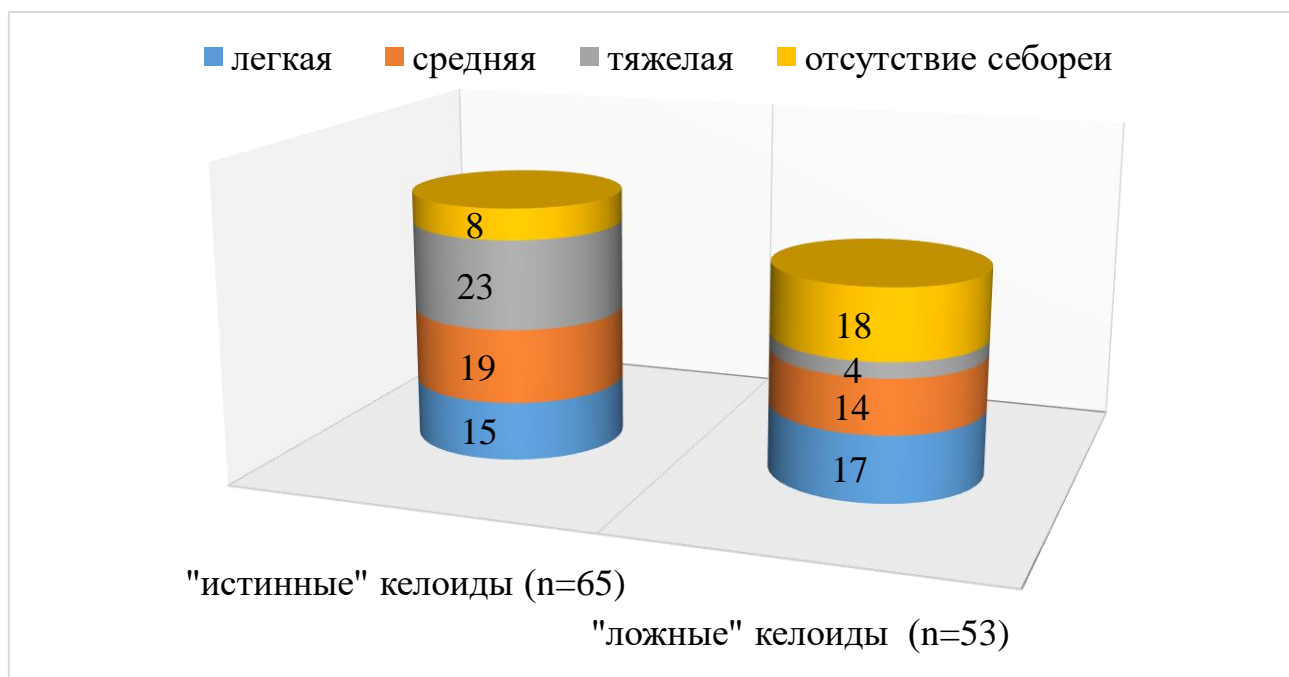
Как видно из таблицы 4.1., у женщин с «истинными» келоидами себорея наблюдалась у 57 (87,7%), а при «ложных» келоидах данное состояние наблюдалось у 35 (66,0%) пациенток. Среди женщин с «истинными» келоидами в 25 (38,5%) случаях наблюдалась себорея волосистой части головы и в 32 (49,2%) случаях явления себорейного дерматита на гладкой коже и в складках. При этом симптомов себореи у пациенток с «истинными» келоидами не



выявлено у 8 (12,3%) женщин с «истинными» келоидами и у 18 (34,0%) с «ложными» ( $p < 0,01$ ).

Себорея волосистой части головы, выявленная у 25 (38,5%) пациенток с «истинными» келоидами, характеризовалась жирным типом в виде восковидной перхоти с выраженным воспалительным процессом и явлениями экссудации. У пациенток с «ложными» келоидами в 20 (37,7%) случаях отмечался сухой тип себореи, при котором наблюдались рыхлые, легко отделяемые чешуйки серовато-белого цвета. На гладкой коже явления себорейного дерматита у 32 (49,2%) женщин с «истинными» келоидами локализовались на коже лица, ушных раковин, верхней части туловища, преимущественно в области грудины и лопаток и в крупных складках. У 15 (28,3%) пациенток с «ложными» келоидами себорейный дерматит локализовался на коже лба, в зоне носогубного треугольника и в области заушных складок, но на туловище и в крупных складках явлений себореи у них не наблюдалось.

У пациенток с «истинными» и «ложными» келоидами наблюдались различные степени тяжести себорейного дерматита (рисунок 4.1.).



**Рисунок 4.1. - Степени тяжести себореи у женщин с келоидными рубцами**

Как видно из рисунка 4.1., у 57 женщин с «истинными» келоидами с клиническими признаками себорейного дерматита чаще наблюдались тяжелая и средняя степень заболевания, что составило соответственно 23 (40,4%) и 19 (33,3%) случаев. Установлено так же, что из 35 женщин с «ложными» келоидными рубцами, страдающих себореей, легкая степень себорейного дерматита наблюдалась в 4,3 раза чаще, чем тяжелая (48,6% против 11,4%).

Тяжелая степень себорейного дерматита гладкой кожи характеризовалась очагами эритемы округлой или кольцевидной формы на фоне желтоватого цвета кожи, папулезными элементами, единичными фолликулитами. На лице в области скул, крыльев носа, лба, носогубных складок, надпереносья наблюдались расширенные поры и фолликулярные отверстия, шелушение и скопление роговых масс. На волосистой части головы наблюдались гнойные корки на фоне жирной себореи, крупно-пластинчатое шелушение и инфильтрация.

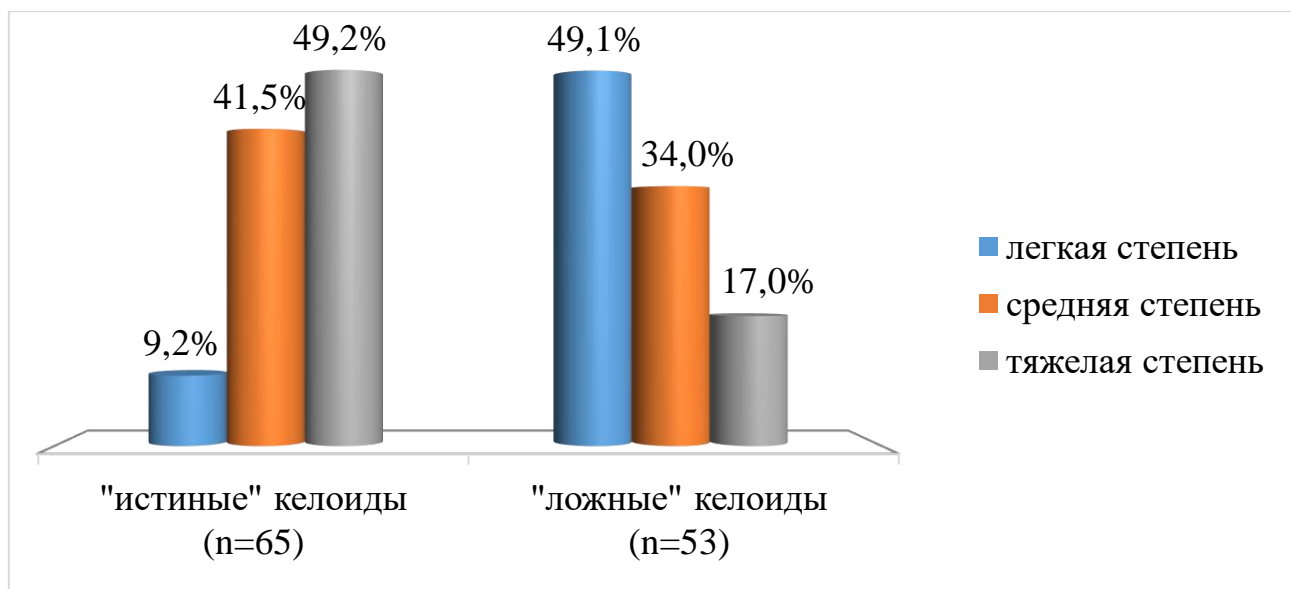
Себорейный дерматит средней степени тяжести проявлялся жирным блеском кожи, эритемой, мелкопапулезной сыпью, обильным шелушением и расширенными фолликулярными отверстиями. На волосистой части головы себорея средней тяжести проявлялась крупно-пластинчатым шелушением и единичными папулезными элементами.

Легкая степень себорейного дерматита характеризовалась незначительной эритемой и шелушением, единичными папулами, локализованными в крупных складках кожи, а на волосистой части головы наблюдалось мелко-пластинчатое шелушение в виде перхоти.

При осмотре кожных покровов были выявлены признаки угревой болезни у 65 (100%) больных с «истинными» келоидами и у 40 (75,5%) пациенток с «ложными» келоидными рубцами. У 35 (53,8 %) больных с «истинными» келоидами элементы акне локализовались в трех анатомических областях - лицо, спина, грудь; у 30 (46,2%) – в двух зонах – на лице и спине. У больных

с «ложными» келоидами явления акне наблюдались на лице у 75,0% , а на лице и спине – у остальных 25,0% женщин.

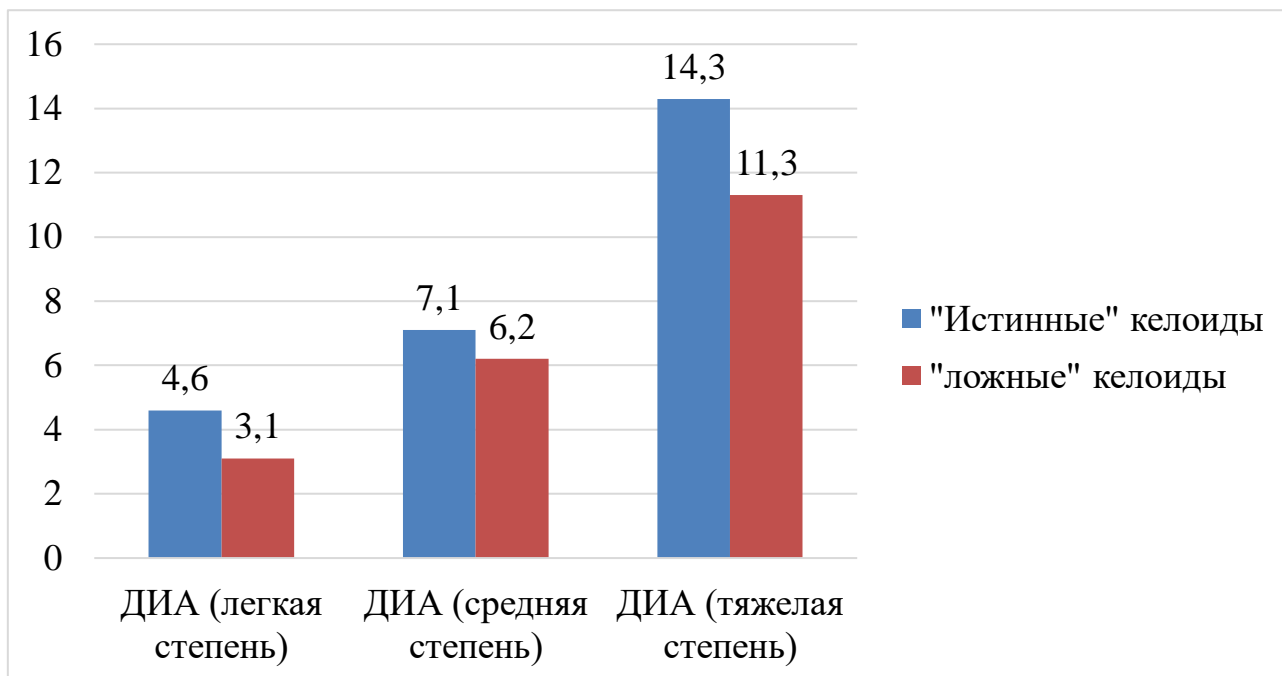
Распределение угревой болезни по степеням тяжести показало, что легкая степень акне чаще наблюдалась при «ложных» келоидах, чем при «истинных» (49,1% против 9,2%) (рисунок 4.2.).



**Рисунок 4.2. - Степени тяжести угревой болезни у женщин с различными видами келоидных рубцов**

Как видно на рисунке 4.2., у женщин с «истинными» келоидами чаще наблюдались средняя и тяжелая степени акне, что составило соответственно 41,5% и 49,2% случаев. У женщин с «ложными» келоидами средняя и тяжелая степени встречались реже, чем при «истинных» келоидах и составили 18 (34,0%) и 9 (17,0%) случаев соответственно. Тяжелая степень акне с наличием воспалительных узлов на фоне папуло-пустулезных элементов, открытых и закрытых комедонов наблюдалась у 32 (49,2%) больных с «истинными» келоидами ( $p < 0,001$ ).

Степени тяжести угревой болезни (легкая, средняя и тяжелая), выявленные у пациенток, отличались так же и по значению дерматологического индекса акне (ДИА) (рисунок 4.3.).



**Рисунок 4.3. – Дерматологический индекс акне у женщин с келоидными рубцами (баллы)**

Как видно из рисунка 4.3., ДИА у пациенток с «истинными» келоидами был выше по сравнению с данным значением у женщин с «ложными» келоидами. Легкая степень угревой болезни у пациенток с «истинными» келоидами составила 4,6 баллов, а у пациенток с «ложными» келоидами – 3,1 балла. Показатель ДИА, указывающий на среднюю степень течения акне с преобладанием папуло-пустулезных элементов, в группе больных с «истинными» келоидами составил 7,1 балла, тогда как в группе пациенток с «ложными» рубцами - 6,2 балла. Тяжелая степень угревой болезни у больных с «истинными» келоидами по показателю ДИА была в 1,3 раза выше, чем у больных с «ложными» келоидами (14,3 балла против 11,3). Следовательно, «истинные» келоидные рубцы формировались на фоне наиболее тяжелого течения угревой болезни, чем «ложные» келоиды.

С целью выявления гирсутизма, как симптома гиперандрогении, всем пациенткам с келоидными рубцами было проведено исследование состояния оволосения. Проявления гирсутизма наблюдались у 5 (7,7 %) женщин с «истинными» келоидами и 2 (3,8%) с «ложными» келоидными рубцами. Следует отметить, что у 32 (60,4%) пациенток с «ложными» келоидами было

выявлено нормальное состояние оволосения, что в 1,2 раза больше, по сравнению с группой пациенток с «истинными» келоидами, где их количество составило 26 (40,0 %) случаев (таблица 4.2.).

**Таблица 4.2. - Состояние оволосения у женщин с различными видами келоидных рубцов**

<b>Состояние оволосения</b>	<b>«Истинный» келоид (n=65)</b>	<b>«Ложный» келоид (n=53)</b>	<b>p</b>
Нормальное	26 (40,0%)	32 (60,4%)	<0,05
Пограничное	34 (52,3%)	19 (35,8%)	>0,05
Гирсутизм	5 (7,7%)	2 (3,8%)	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

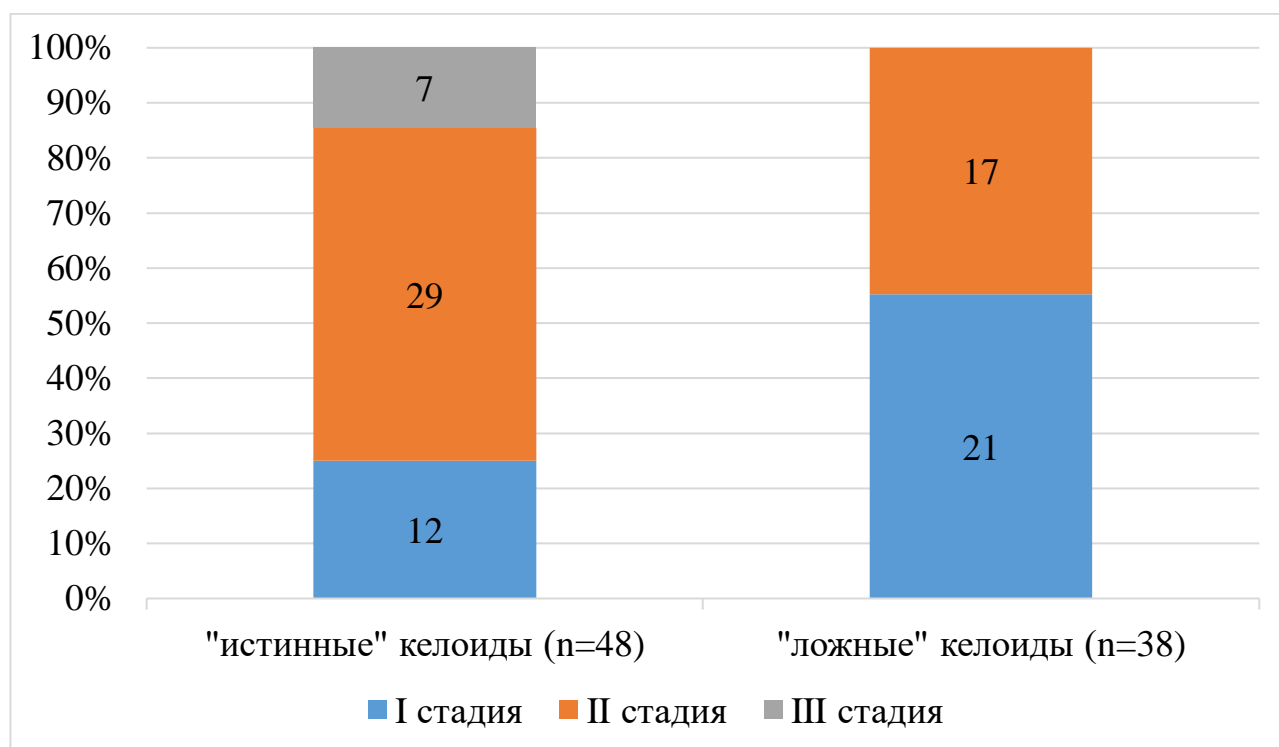
Как показано в таблице 4.2., в обеих группах больных были выявлены пациентки с пограничным состоянием между нормальным и избыточным оволосением, которое наблюдалось у 34 (52,3%) женщин с «истинными» и 19 (35,8%) – с «ложными» келоидами. Таким образом, гирсутизм, как одно из проявлений гиперандрогении, не является сопутствующим андрогензависимым состоянием у женщин с келоидными рубцами, так как для данного контингента больных в большинстве случаев характерно наличие не гирсутизма, а пограничного состояния между нормальным и избыточным оволосением.

Для выявления андрогенной алопеции (АА) у женщин с келоидными рубцами были проанализированы данные визуального осмотра и показателей трихоскопического исследования. Следует отметить, что из всего количества больных с «истинными» келоидами жалобы на поредение и истончение волос предъявляли 34 (52,3%) пациентки, а в группе с «ложными» келоидами было выявлено 26 (49,1%) больных ( $p>0,05$ ). Визуальный осмотр выявил патологические состояния волос у 48 (73,8%) пациенток с «истинными» и 38 (71,7%) – с «ложными» келоидами ( $p>0,05$ ). У 12 (25,0%) пациенток с «истинными» келоидами отмечалось истончение волос в центральной части скальпа с нарушением фронтальной линии роста; у 29 (60,4%) человек –

диффузное истончение области макушки при сохранении лобной линии роста; у 7 (14,6%) - значительное истончение волос в центральной части скальпа и частичное облысение в указанной области.

Из 38 пациенток с «ложными» келоидами в 21 (55,3%) случае визуально выявлено незначительное диффузное истончение волос теменной зоны, в 17 (44,7%) случаях - нарушение фронтальной линии роста и истончение волос в центральной части скальпа.

На основании клинических проявлений у пациенток с «истинными» и «ложными» келоидами были выявлены различные стадии АА (рисунок 4.4.).



**Рисунок 4.4. - Стадии андрогенной алопеции у больных с келоидными рубцами**

Как видно из рисунка 4.4., у 29 (60,4%) больных с «истинными» келоидными рубцами наблюдалась II стадия алопеции, которая при «ложных» келоидах выявлена лишь у 17 (44,7%) пациенток. В то же время, при «ложных» келоидах не выявлено ни одного случая с III стадией андрогенной алопеции, которая наблюдалась у 7 (14,6%) больных с «истинными» келоидными рубцами. У женщин с «ложными» келоидами первая стадия андрогенной

алопеции наблюдалась в 2,2 раза чаще, чем у пациенток с «истинными» келоидами (55,3% против 25,0%).

Трихоскопическое исследование волос выявило значительные различия показателей у пациенток с «истинными» и «ложными» келоидными рубцами (таблица 4. 3.).

**Таблица 4.3. - Показатели трихоскопии у больных с «истинными» и «ложными» келоидными рубцами (M±m)**

Локализация	Показатель	«истинные» келоиды (n=65)	«ложные» келоиды (n=53)	p
Теменная обл.	Плотн. вол/см <sup>2</sup>	171,3±14,6	213,2±17,5	<0,01
	Сред. диаметр волос, мкм	42,5±2,5	68,3±8,3	<0,001
	% анагеновых волос	68,1±7,3	94,2±6,5	<0,001
	% телогеновых волос	27,8±2,0	5,6±0,5	<0,001
	% веллус. волос	39,8±1,5	6,8±0,4	<0,001
Затылочная обл.	Плотн.волос/см <sup>2</sup>	191,3±11,2	241,0±18,5	<0,001
	Сред. диаметр волос, мкм	66,3±3,7	67,3±2,8	>0,05
	% анагеновых волос	91,2±4,9	91,3±5,3	>0,05
	% телогеновых волос	4,8±0,6	3,9±0,4	<0,05
	% веллус. волос	6,3±0,7	9,1±1,5	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из таблицы 4.3., при «истинных» келоидах плотность волос в андрогензависимой (теменной) области была в 1,2 раза ниже по сравнению с данным показателем теменной области у больных с «ложными» келоидными рубцами (171,3±14,6 против 213,2±17,5). В группе пациенток с «истинными» рубцами в андрогеннезависимой затылочной области плотность волос была ниже 191,3±11,2 см<sup>2</sup>, чем у больных с «ложными» келоидами (241,0±18,5 см<sup>2</sup>)

( $p < 0,001$ ). Средний диаметр волос у пациенток с «истинными» келоидами был в 1,6 раз ниже данного показателя у больных с «ложными» келоидными рубцами в теменной области ( $42,5 \pm 2,5$  мкм против  $68,3 \pm 8,3$  мкм), тогда как в затылочной области данный показатель отличался незначительно ( $66,3 \pm 3,7$  мкм и  $67,3 \pm 2,8$  мкм соответственно).

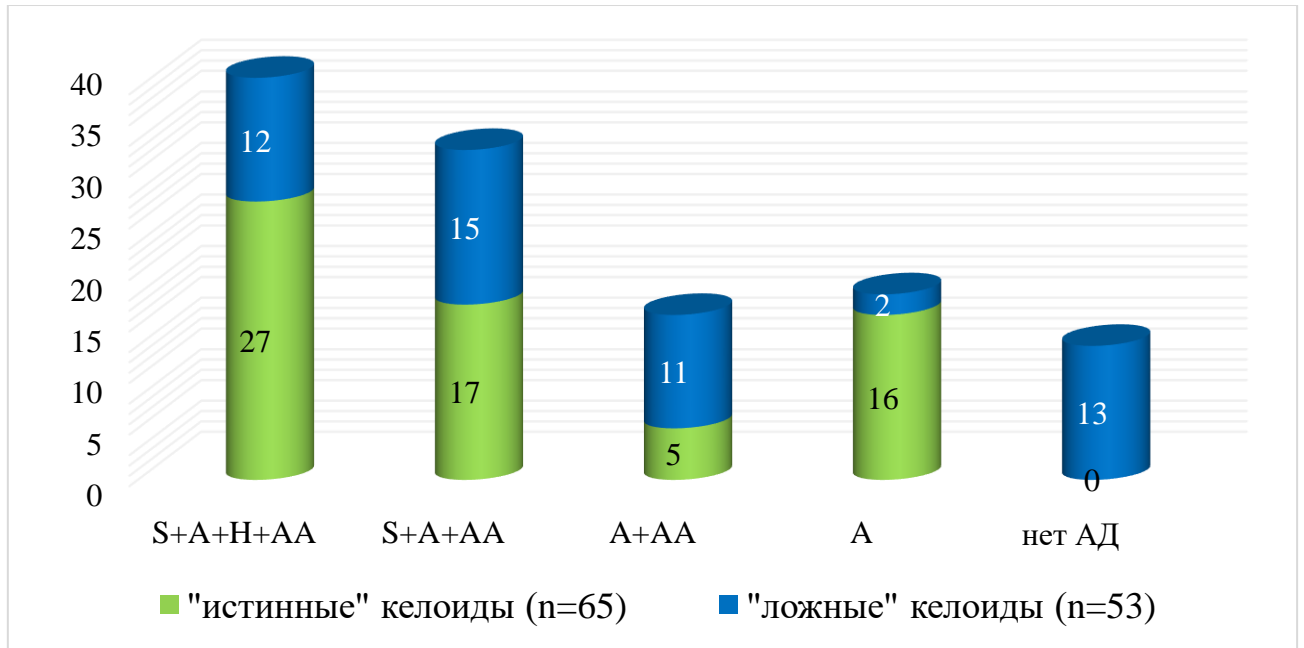
Степень выраженности выпадения волос с обеих зон оценивалась по проценту телогеновых волос, который у больных с «истинными» келоидами составил в теменной области  $27,8 \pm 2,0\%$ , что значительно превышало данный показатель у больных с «ложными» рубцами ( $5,6 \pm 0,5\%$ ) ( $p < 0,001$ ). Наиболее выраженное истончение волос у пациенток с «истинными» келоидами выражалось в увеличении в андрогензависимых зонах веллусоподобных волос ( $39,8 \pm 1,5\%$ ), в то время как у больных с «ложными» келоидами этот показатель был значительно ниже ( $6,8 \pm 0,4\%$ ) ( $p < 0,001$ ). У пациенток с «ложными» келоидными рубцами андрогенная алопеция проявлялась умеренными симптомами, характеризующимися истончением волос в лобно-теменной области с сохранением их густоты, а у больных с «истинными» келоидами наблюдалось выраженное поредение и истончение волос с тенденцией к частичному облысению.

Таким образом, андрогенная алопеция, как сопутствующее состояние выявлено у 48 (73,8%) пациенток с «истинными» келоидами и у 38 (71,7%) - с «ложными», однако при «истинных» келоидах отмечаются наиболее выраженные нарушения, чем при «ложных», которые проявляются разными стадиями андрогенной алопеции. При «истинных» келоидах тяжелая степень андрогенной алопеции выявлена в 7 (14,6%) случаях, а при «ложных» - данная степень не наблюдалась ни в одном случае. Кроме того, легкая степень АА при «истинных» келоидах встречалась в 2 раза реже, чем при «ложных» (25,0% против 55,3% ( $p < 0,01$ )).

На основании полученных данных были выявлены различные сочетания андрогензависимых состояний с разными видами келоидов. Сочетание рубцов с андрогензависимыми дермопатиями (АД) наблюдалось у всех 65 (100%)



пациенток с «истинными» келоидами и 40 (75,5%) женщин с «ложными» келоидами (рисунок 4.5.).



**Рисунок 4.5. - Сопутствующие андрогензависимые дермопатии у больных с келоидными рубцами**

Сочетание четырех признаков гиперандрогенного состояния кожи: себорея (S) + акне (A) + гирсутизм (H) + андрогенная алопеция (AA) наблюдалось у 27 (41,5%) больных с «истинными» и у 12 (22,6%) – с «ложными» келоидами. Сочетание трех признаков, то есть себорея (S) + акне (A) + андрогенная алопеция (AA) наблюдалось в 17 (26,2%) случаях при «истинных» и в 15 (28,3%) – при «ложных» келоидах. Меньше всего у пациенток с «истинными» келоидами наблюдалось два сочетания - акне (A) + андрогенная алопеция (AA), что составило 5 (7,7%) случаев, в то время как в группе больных с «ложными» келоидами сочетание этих признаков наблюдалось в 11 (20,8%) случаях.

Следовательно, наиболее часто встречающимися состояниями при келоидных рубцах кожи явились акне (A) и андрогенная алопеция (AA), которые выявлены у пациенток с «истинными» келоидами в 65 (100%) и 48 (73,8%) случаях соответственно. В группе пациенток с «ложными» келоидами данное сочетание с акне (A) выявлено в 40 (75,5%) случаях, а только андрогензависимая алопеция (AA) – у 38 (71,7%) пациенток. Следует отметить, что у 13 (24,5%) пациенток с «ложными» келоидами, андрогензависимые

дерматии не выявлены ни в каких сочетаниях, то есть не наблюдались в клинической картине данного вида келоидов.

Таким образом, келоидные рубцы у женщин наиболее часто формируются на фоне угревой болезни и андрогенной алопеции, которые выявлены, соответственно в 100% и 73,8% случаев при «истинных» келоидах и в 75,5% и 71,7% - при «ложных» келоидных рубцах. Этот факт, указывает на общий патогенетический механизм формирования данных патологических состояний и на возможную роль половых гормонов.

#### 4.2. Показатели уровня половых гормонов у женщин с келоидными рубцами

Определение уровня стероидных гормонов в сыворотке крови проводилось 40 пациенткам с «истинными» келоидами, 45 – с «ложными» и 30 здоровым лицам женского пола контрольной группы, которые были подобраны соответственно возрасту больных с «истинными» и «ложными» келоидами (таблица 4.4.).

**Таблица 4.4. - Средние показатели гормонального фона в крови у пациенток с «истинными» и «ложными» келоидами в сравнении с контрольной группой (M±m)**

Показатель	Контроль (n=30)	«истинные» келоиды (n=40)	«ложные» келоиды (n=45)	p
ФСГ (нмоль/л)	5,21±0,88	16,74±0,54***	9,83±0,54***	<0,001
ЛГ (нмоль/л)	3,21±0,27	11,83±0,56***	8,02±0,5***	<0,001
Эстрадиол (нмоль/л)	0,5±0,01	0,9±0,04***	0,7±0,02***	<0,001
Прогестерон (нмоль/л)	1,92±0,23	5,24±0,16***	2,46±0,12**	<0,001
Тестостерон (нмоль/л)	0,41±0,08	2,96±0,11***	2,74±0,1***	<0,05
ДГЭА-С (мкг/мл)	5,6±0,2	14,2±2,5***	7,05±0,5***	<0,001
Пролактин мМИ/л	190,76±9,96	711,59±15,21***	510,59±11,21***	<0,001
Кортизол (нмоль/л)	110,16±7,19	90,06±5,12***	97,0±6,11*	>0,05

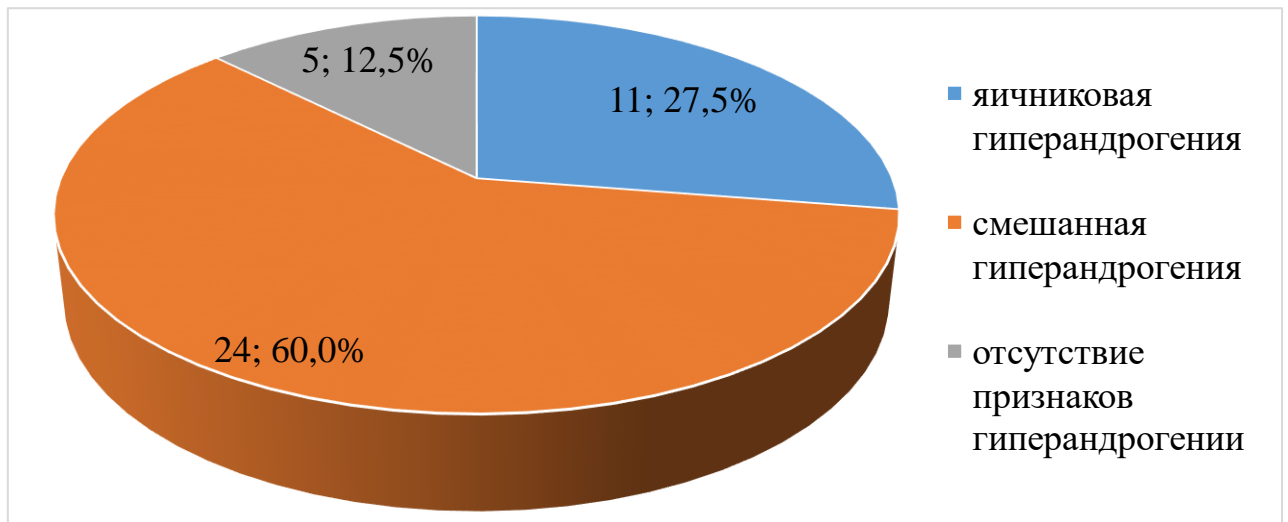
Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами больных; \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 – при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из таблицы 4.4., в группе пациенток с «истинными» и «ложными» келоидами были выявлены различия в гормональном фоне по сравнению с контрольной группой здоровых женщин.

В группе пациенток с «истинными» келоидами регистрировались наиболее значительные изменения ФСГ и ЛГ, которые составили  $16,74 \pm 0,54$  нмоль/л и  $11,83 \pm 0,56$  нмоль/л по сравнению с контрольной группой -  $5,21 \pm 0,88$  нмоль/л и  $3,21 \pm 0,27$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ). При этом, в группе пациенток с «ложными» келоидами эти значения составили  $9,83 \pm 0,54$  и  $8,02 \pm 2,5$  нмоль/л и были выше, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ) и ниже, чем в у пациенток с «истинными» келоидами ( $p < 0,001$ ).

У пациенток с «истинными» келоидами значительные отличия выявлены по показателям прогестерона и ДГЭА-С, которые были в 2 раза выше, чем у пациенток с «ложными» келоидами ( $5,24 \pm 0,06$  нмоль/л против  $2,46 \pm 0,12$  и  $14,2 \pm 2,5$  против  $7,05 \pm 0,5$  мкг/мл) ( $p < 0,001$ ). Уровень пролактина в крови женщин данной группы также значительно превалировал по сравнению с показателями в группе пациенток с «ложными» рубцами и составил  $711,59 \pm 5,21$  и  $510,59 \pm 5,21$  мМИ/л соответственно ( $p < 0,001$ ). Параметры тестостерона и эстрадиола отличались незначительно и составили  $2,96 \pm 0,01$  нмоль/л, а у пациенток с «ложными» келоидными рубцами -  $2,74 \pm 0,01$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Уровень кортизола в обеих исследуемых группах был ниже контрольных значений и составил  $90,06 \pm 5,12$  и  $97,0 \pm 6,11$  нмоль/л соответственно.

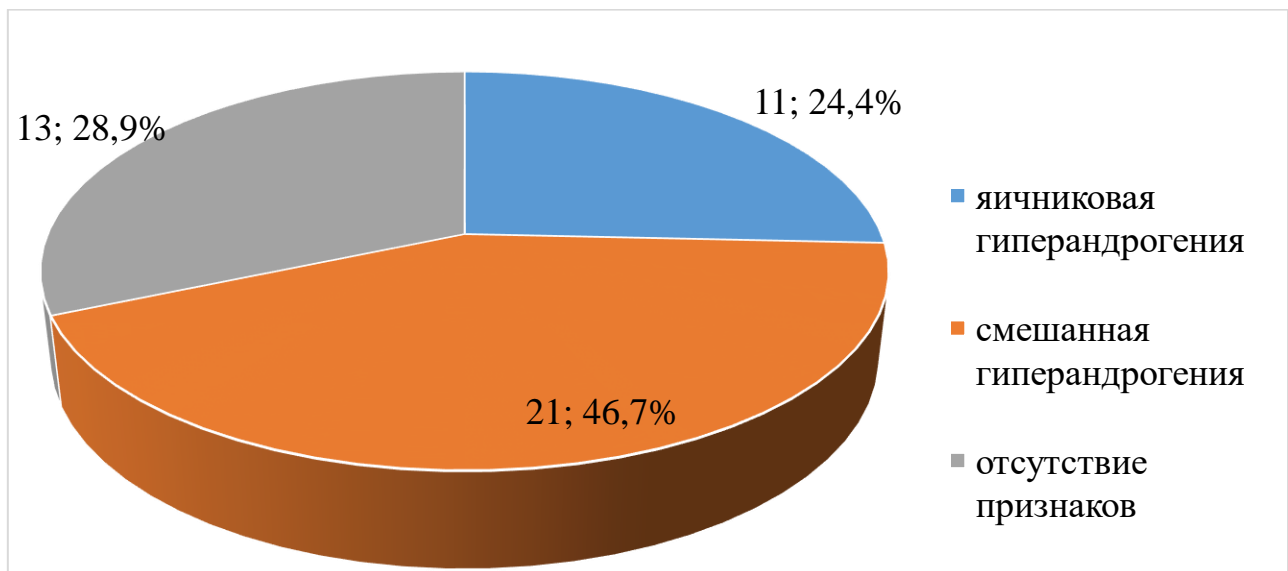
С учетом выявленных нарушений определены типы гиперандрогении (ГА) у обследованных пациенток. В группе больных с «истинными» келоидами гиперандрогенные состояния со стороны репродуктивной системы выявлены у 35 (87,5%) женщин. При этом в большинстве случаев отмечались признаки смешанной ГА, которая регистрировалась у 24 (60,0%) пациенток, в то время как яичниковая - у 11 (27,5%) (рисунок 4.6.).



**Рисунок 4.6. - Частота гиперандрогенных нарушений у женщин с «истинными» келоидами (n=40)**

Несмотря на то, что у всех обследованных женщин наблюдались андрогензависимые дермопатии, в 5 (12,5%) случаях лабораторные признаки гиперандрогении не установлены.

В группе больных с «ложными» келоидами (n=45) изменения со стороны стероидного профиля так же указывали на наличие гиперандрогенных состояний (рисунок 4.7.).



**Рисунок 4.7. - Частота гиперандрогенных нарушений у женщин с «ложными» келоидами (n=45)**

В этой группе пациенток симптомы ГА были выявлены в 32 (71,1%) случаях. При этом смешанный тип гиперандрогенных состояний наблюдался в 1,9 раз чаще чем яичниковая ГА (46,7% против 24,4%) ( $p < 0,05$ ).

Необходимо отметить, что у 13 (28,9%) пациенток с «ложными» келоидами отмечались симптомы гиперандрогении без изменений лабораторных показателей со стороны стероидного профиля крови.

Выявленные нарушения, указывающие на наличие гиперандрогенных состояний, показали, что смешанная форма гиперандрогении встречалась чаще, чем яичниковая, как у пациенток с «истинными» келоидами (60,0% против 27,5%), так и с «ложными» келоидными рубцами (46,7% против 24,4%).

Таким образом, у женщин с «истинными» келоидами нарушения гормонального фона выявлены в 35 (87,5%) случаях, а у женщин с «ложными» – в 32 (71,1%). Келоидные рубцы, независимо от вида, в большинстве случаев сопровождаются гиперандрогенными состояниями, что необходимо учитывать при выборе терапии.

## **Глава 5. Оценка эффективности комплексной терапии келоидных рубцов у женщин**

Терапия келоидных рубцов проводилась в двух основных и двух контрольных группах. В первую основную группу вошли 35 пациенток с «истинными» келоидами, во вторую - 33 – с «ложными» келоидами. В первую контрольную группу вошли 30 пациенток с «истинными» келоидами, во вторую – 20 пациенток с «ложными» келоидами. В указанных группах проводилась терапия келоидных рубцов, включающая четыре этапа:

I этап - комплексное применение физиотерапевтических методов (электрофорез с лидазой + ультрафонофорез с фторокортом)

II этап – криодеструкция келоида+ внутрирубцовое введение препарата Кеналог-40.

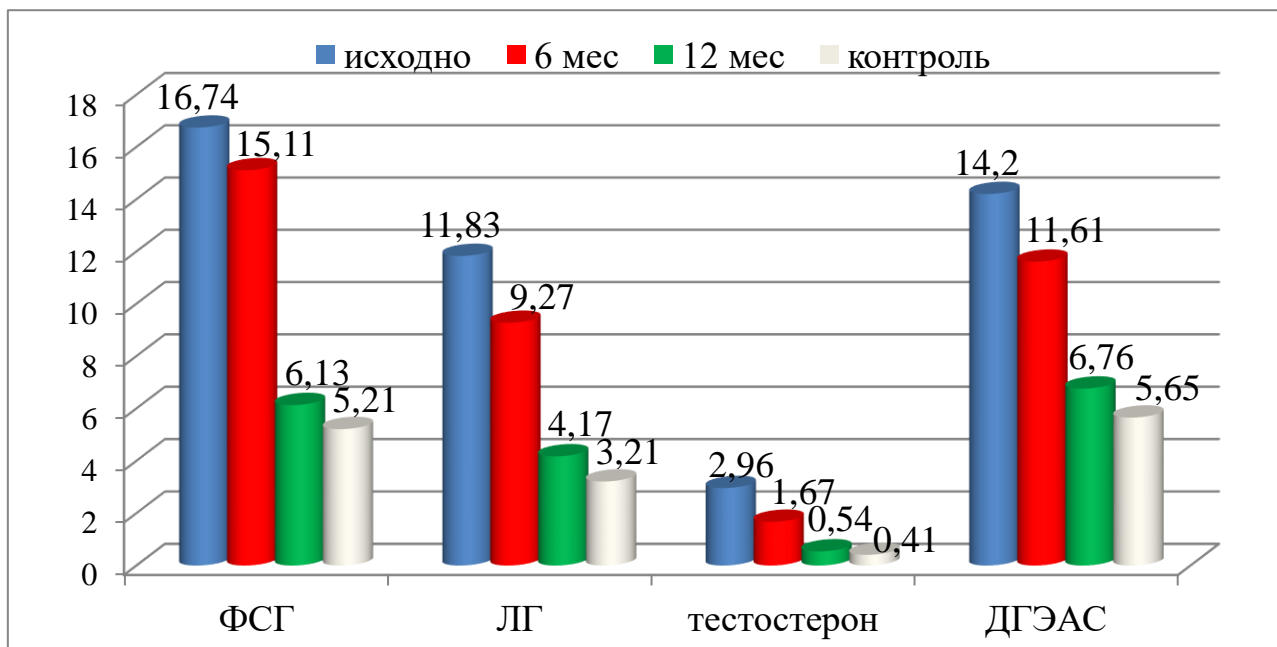
III этап – химический пилинг

IV этап – компрессионная терапия

Больным основных групп традиционная терапия проводилась в комплексе с приемом перорального монофазного гормонального препарата Дроспиренон (30 мг этинилэстрадиола+3мкг дроспиренона) в течение 12 месяцев.

В результате комплексной терапии у пациенток с «истинными» келоидами была выявлена положительная динамика по показателям уровня гормонов в крови. Через 6 месяцев уровень ФСГ снизился по сравнению с исходным показателем от 16,74 нмоль/л до 15,11 нмоль/л ( $p>0,05$ ), а показатели ЛГ и ДГЭАС – в 1,3 и в 1,2 раза ( $p>0,05$ ). Уровень тестостерона в процессе терапии снизился в 1,8 раз и составил по сравнению с исходным 1,67 нмоль/л ( $p<0,001$ ).

Через 12 месяцев терапии показатель ФСГ составил 6,13 нмоль/л, хотя по сравнению с контрольными значениями был выше в 1,2 раза ( $p>0,05$ ). Показатели ЛГ и ДГЭАС также снизились через 12 месяцев до 4,17 нмоль/л и 6,76 нмоль/л, хотя также были выше контрольных значений в 1,3 и 1,2 раза ( $p<0,05$ ) (рисунок 5.1.).



**Рисунок 5.1. - Показатели гормонального фона в динамике при лечении «истинных» келоидов**

Аналогичная динамика наблюдалась по уровню тестостерона, который через 12 месяцев лечения снизился до 0,54 нмоль/л по сравнению с группой контроля (0,41 нмоль/л) ( $p < 0,001$ ).

В процессе комплексной терапии в группе женщин с «истинными» келоидами наблюдалась положительная динамика клинических проявлений, которая отразилась на таких показателях, как равномерность, показатель которой до лечения составил (2,8 балла), васкуляризация (2,6 балла), изъязвление (2,1 балла), боль (2,5 балла) и прогрессирование рубца (3,5 балла). Через 6 месяцев высота келоида снизилась соответственно от 3,6 до 0,86 баллов ( $p < 0,001$ ) в основной группе, в то время как в контрольной группе этот показатель после лечения составил 2,0 балла ( $p < 0,001$ ).

Градиент температуры после лечения у пациенток основной группы снизился в 1,5 раза (1,4 против 0,9 баллов) ( $p < 0,05$ ), а в контрольной группе в 1,2 раза (1,4 против 1,2 балла) ( $p > 0,05$ ). Боль и зуд в зоне келоида в основной группе снизились в 3 раза у пациентов основной группы и в 1,2 раза в контрольной группе. Через 6 месяцев терапии больные перестали жаловаться на боль в зоне рубца, что отразилось на снижении исходного показателя до «0»,

но зуд и парестезии в зоне келоида незначительно сохранились, хотя данный показатель снизился до 1,1 балла ( $p < 0,05$ ) (таблица 5.1.).

**Таблица 5.1. - Клиническая эффективность терапии «истинных» келоидных рубцов в основной и контрольной группах через 6 месяцев терапии по универсальной шкале по шкале Vancouver Scar Scale, баллы (Me[25q-75q])**

Признак	Исходные значения показателей	Через 6 месяцев после лечения		p
		Основная группа (n=35)	Контрольная группа (n=30)	
Высота рубца	3,6 [1,4-5,8]	0,86 [0,6-1,4]***	2,0 [1,0-3,4]***	<0,001
Равномерность	2,8 [2,4-3,3]	0	2,1 [1,6-2,7]*	
Васкуляризация рубца	2,6 [2,4-2,9]	0	0,9 [0,4-1,8]***	
Пигментация рубца	1,2 [0,7-1,7]	1,2 [0,9-1,4]	1,0 [0,7-1,4]	>0,05
Консистенция рубца	3,1 [2,7-3,5]	1,5 [1,1-2,0]***	1,9 [1,3-2,6]***	<0,05
Изъязвление рубца	2,1 [1,9-2,3]	0	1,9 [1,5-2,3]	
Температура рубца	1,4 [1,2-1,6]	0,9 [0,5-1,3]*	1,2 [0,8-1,6]	>0,05
Зуд, парестезии	3,1 [2,7-3,5]	1,1 [0,9 -1,3]***	1,5 [0,9 -2,0]***	<0,05
Боль	2,5 [1,3-3,7]	0	2,3 [1,9-2,7]	
Прогрессирование рубца	3,5 [3,3-3,7]	0	3,5 [3,2-3,8]	
Общий показатель	26,2[20,7-31,7]	5,56[5,0-7,0]***	17,6[15,0-20,0]**	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни); \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  – статистическая значимость различия показателей по сравнению с исходными (по T-критерию Вилкоксона)

Как видно из таблицы 5.1., в контрольной группе боль в зоне келоида сохранялась, что проявлялось незначительным уменьшением данного показателя по сравнению с исходным значением.

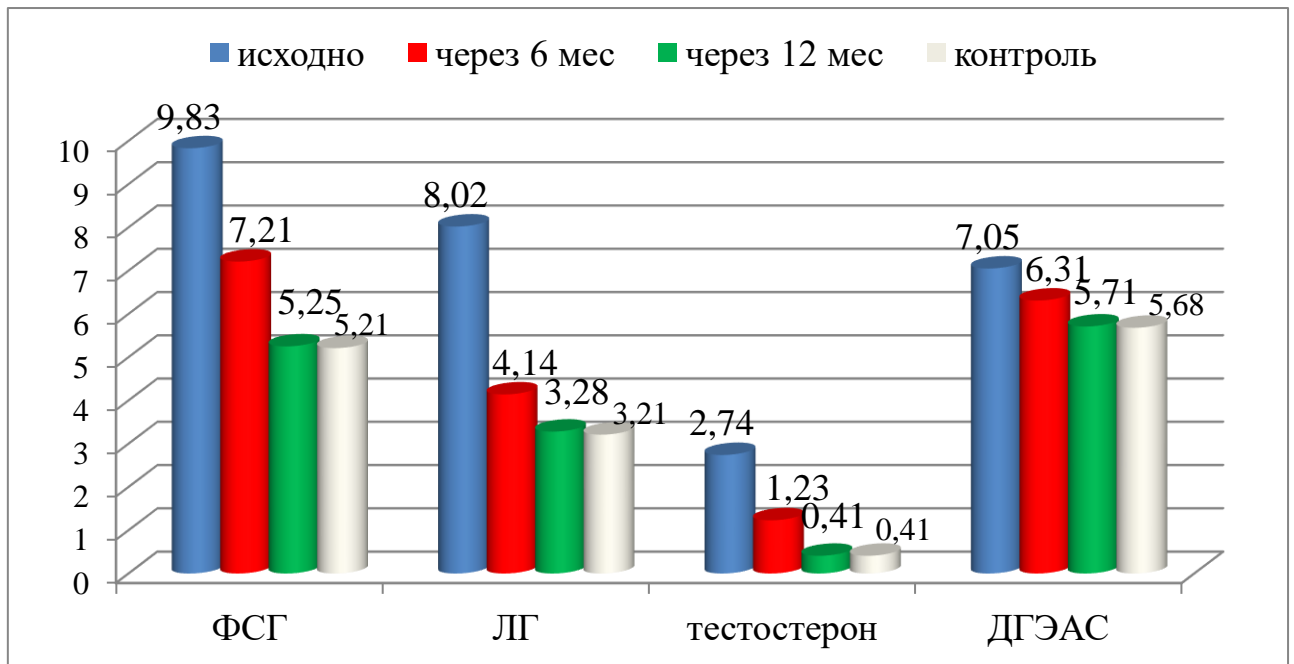
Кроме того, в основной группе больных наблюдалось восстановление температуры в зоне келоида, на что указывало уменьшение градиента



температуры в 1,6 раза по сравнению с исходным значением (0,9 против 1,4 баллов соответственно). В контрольной группе больных данный показатель уменьшился в 1,2 раза (1,2 балла против 1,4) ( $p>0,05$ ). Если в основной группе показатель прогрессирования келоида снизился до «0», что проявлялось отсутствием распространения келоида за пределы основного очага, то в контрольной группе келоидные рубцы продолжали расширяться в окружающие участки здоровой кожи, и этот показатель не изменился по сравнению с исходным значением 3,5 балла ( $p>0,05$ ). Через 6 месяцев терапии наибольшая эффективность лечения «истинных» келоидов оказалась в основной группе, где общий показатель снизился в 4,7 раз по сравнению с исходным значением (26,2 балла) ( $p<0,001$ ), тогда как в контрольной группе он снизился лишь в 1,5 раза ( $p<0,01$ ) и составил 17,6 баллов.

Таким образом, комплексная терапия оказалась в 3,2 раза эффективнее, чем традиционное лечение (5,56 против 17,6 баллов) ( $p<0,001$ ).

В группе пациенток с «ложными» келоидами через 6 месяцев комплексной терапии также наблюдалась положительная динамика в виде снижения уровня гормонов (рисунок 5.2.).



**Рисунок 5.2. - Показатели гормонального фона в динамике при лечении «ложных» келоидов**

Как видно на рисунке 5.2., это проявлялось снижением ФСГ в 1,4 раза (с 9,83 нмоль/л до 7,21 нмоль/л) ( $p < 0,01$ ). Достоверно снизились показатели ЛГ - с 8,02 нмоль/л до 4,14 нмоль/л ( $p < 0,001$ ). Уровень тестостерона снизился в 2,2 раза ( $p < 0,01$ ).

Несмотря на то, что показатель ДГЭАС через 6 месяцев снизился незначительно и составил 6,31 мкг/л по сравнению с исходным – 7,05 мкг/л ( $p > 0,05$ ), через 12 месяцев терапии он составил 5,71 мкг/л и незначительно отличался от контрольных значений - 5,68 мкг/л ( $p > 0,05$ ).

У пациенток с «ложными» келоидами через 12 месяцев комплексной терапии уровень гормонов по всем показателям достиг контрольных значений.

В процессе комплексной терапии в группе женщин с «ложными» келоидами наблюдалась положительная динамика клинических проявлений по показателям универсальной шкалы, которые значительно отличались в основной и контрольных группах.

Наиболее выраженная динамика отмечалась по показателям васкуляризации, боли и прогрессирования келоида, показатели которых снизились соответственно с 1,1, 1,3 и 2,4 баллов до нуля. Общий показатель через 6 месяцев снизился до 11,5 баллов, по сравнению с исходным – 19,8 баллов ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе, наблюдалось незначительное снижение указанных показателей, которые составили 1,0, 0,7 и 1,9 баллов. Несмотря на то, что в контрольной группе показатели высоты и равномерности келоидов уменьшились, соответственно с 3,0 и 2,6 баллов до 2,5 и 2,3 баллов, однако, не изменился показатель градиента температуры, который остался на уровне исходного значения и составил 2,1 балла. Общий показатель келоида по универсальной шкале составил в основной и контрольной группах, соответственно 11,5 и 16,1 баллов, то есть уменьшились в 1,7 ( $p < 0,001$ ) и в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, комплексная терапия больных с «ложными» келоидами в основной группе оказалась в 1,4 раза эффективнее традиционной ( $p < 0,01$ ) (таблица 5.2.).

**Таблица 5.2. - Клиническая эффективность терапии «ложных» келоидных рубцов в основной и контрольной группах через 6 месяцев по универсальной шкале по шкале Vancouver Scar Scale, баллы (Me[25q-75q])**

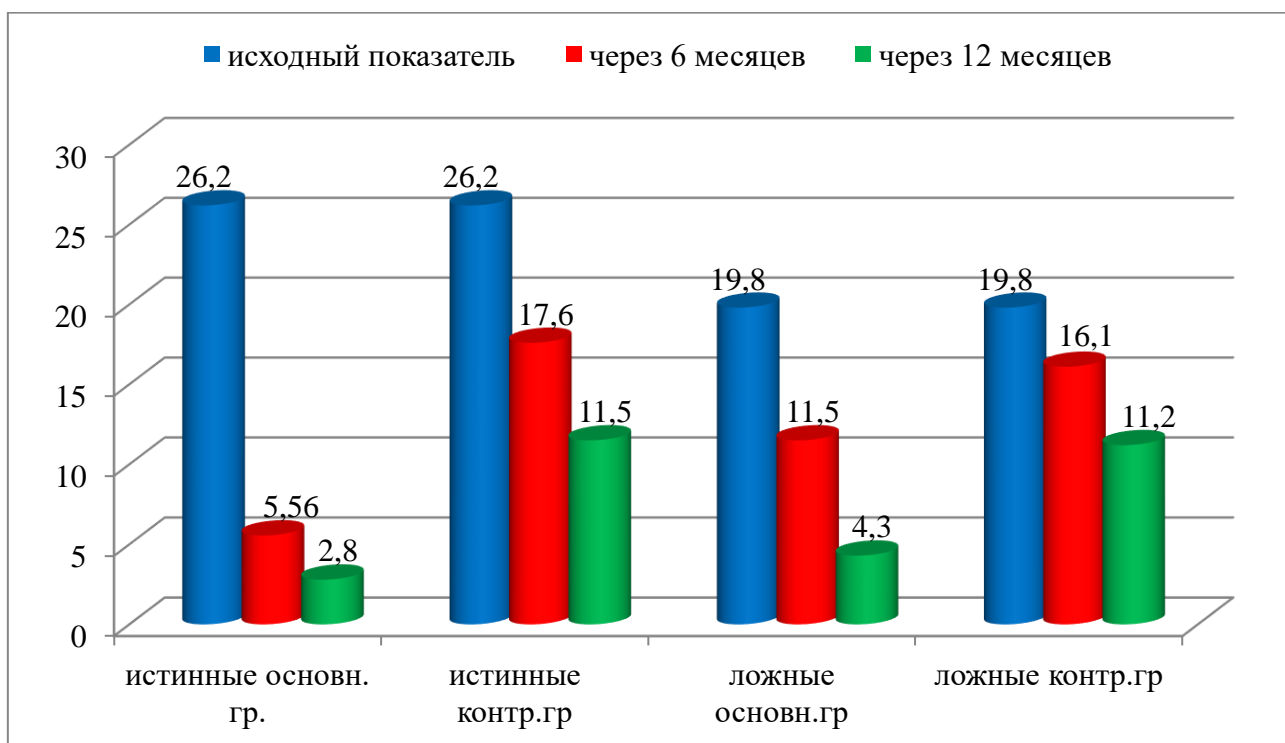
Признак	Исходные значения показателей	Через 6 месяцев после лечения		p
		Основная группа (n=33)	Контрольная группа (n=23)	
Высота рубца	3,0 [2,6-3,4]	2,1 [1,8-2,4]***	2,5 [1,6-3,4]**	<0,05
Равномерность	2,6 [2,2-3,0]	1,8 [1,0-2,6]***	2,3 [1,7-3,0]	<0,01
Васкуляризация рубца	1,1 [0,9-1,3]	0	1,0 [0,8-1,3]	
Пигментация рубца	2,2 [1,8-2,6]	1,7 [1,4-2,0]**	0,9 [0,5-1,3]***	<0,001
Консистенция рубца	2,5 [2,3-2,7]	2,1 [1,3-2,0]*	2,3 [2,0-2,7]	
Изъязвление рубца	-	0	-	
Температура рубца	2,1 [1,7-2,5]	1,9 [1,5-2,3]	2,1 [1,7-2,4]	>0,05
Зуд, парестезии	2,6 [2,2-3,0]	1,9 [1,4 -2,4]**	2,4 [2,2-2,7]	<0,01
Боль	1,3 [0,9-1,7]	0	0,7 [0,4-1,2]***	
Прогрессирование рубца	2,4 [2,2-2,6]	0	1,9 [1,2-2,6]**	
Общий показатель	19,8[16,7-22,9]	11,5[10,0-12,0]***	16,1[14,7-22,9]*	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни); \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с исходными (по T-критерию Вилкоксона).

Через 12 месяцев терапии в основных группах больных с «истинными» и «ложными» келоидами наблюдалась положительная динамика по сравнению с контрольными группами. Несмотря на то, что через 6 месяцев после проведенной терапии в 1,4 раза уменьшилась высота келоида, которая составила 2,5 балла по сравнению с исходным значением, равномерность поверхности рубца изменилась незначительно и составила 2,1 балла.

Через 6 месяцев терапии наиболее выраженная динамика наблюдалась у пациенток с «истинными» келоидами в основной группе, где общий показатель снизился с 26,2 баллов до 5,56 баллов (p<0,001), в то время как в контрольной

группе больных с «истинными» келоидами данный показатель снизился до 17,6 баллов ( $p < 0,01$ ). В основной группе больных с «ложными» келоидами также наблюдался более выраженный эффект, который проявлялся в уменьшении общего показателя среди пациенток основной группы с 19,8 баллов до 11,5 баллов, в отличие от контрольной группы, где через 6 месяцев данный показатель составил 16,1 баллов ( $p < 0,05$ ) (рисунок 5.3.).



**Рисунок 5.3. – Динамика снижения общего показателя универсальной оценочной шкалы через 6 и 12 месяцев терапии в основных и контрольных группах пациенток с келоидными рубцами**

Как видно из рисунка 5.3., через 12 месяцев в основной группе больных с «истинными» келоидами наблюдалась динамика в уменьшении высоты, консистенции и пигментации келоида, показатели которых снизились, соответственно до 0,36 баллов, 0,5 баллов и 1,2 баллов. Жалобы на зуд и парестезии сохранились, хотя данный показатель снизился на 0,3 балла по сравнению с таковым, выявленным через 6 месяцев после терапии. Общий показатель клинических проявлений «истинных» келоидов основной группы через 12 месяцев снизился по сравнению с исходным значением в 9,2 раза ( $p < 0,001$ ), а в контрольной группе – в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ). Через 12 месяцев

клинические проявления «ложных» келоидных рубцов в основной группе улучшились по 5 показателям, которые снизились до «0». Такими показателями явились: равномерность келоида, васкуляризация, восстановление температуры и прекращение прогрессирования келоида. Кроме того, снизилась высота келоида (0,5 балла против исходного 3,0 балла) ( $p < 0,001$ ), уменьшилась пигментация и улучшилась консистенция келоида от исходного значения (2,5 балла до 0,5) ( $p < 0,001$ ). Зуд и парестезии в зоне келоида уменьшились в 3 раза и составили 0,9 баллов по сравнению с исходным показателем ( $p < 0,001$ ). Среди больных с «ложными» келоидами, выраженный эффект наблюдался в основной группе, где общий показатель снизился в 4,6 раз ( $p < 0,001$ ), а в контрольной группе всего в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ).

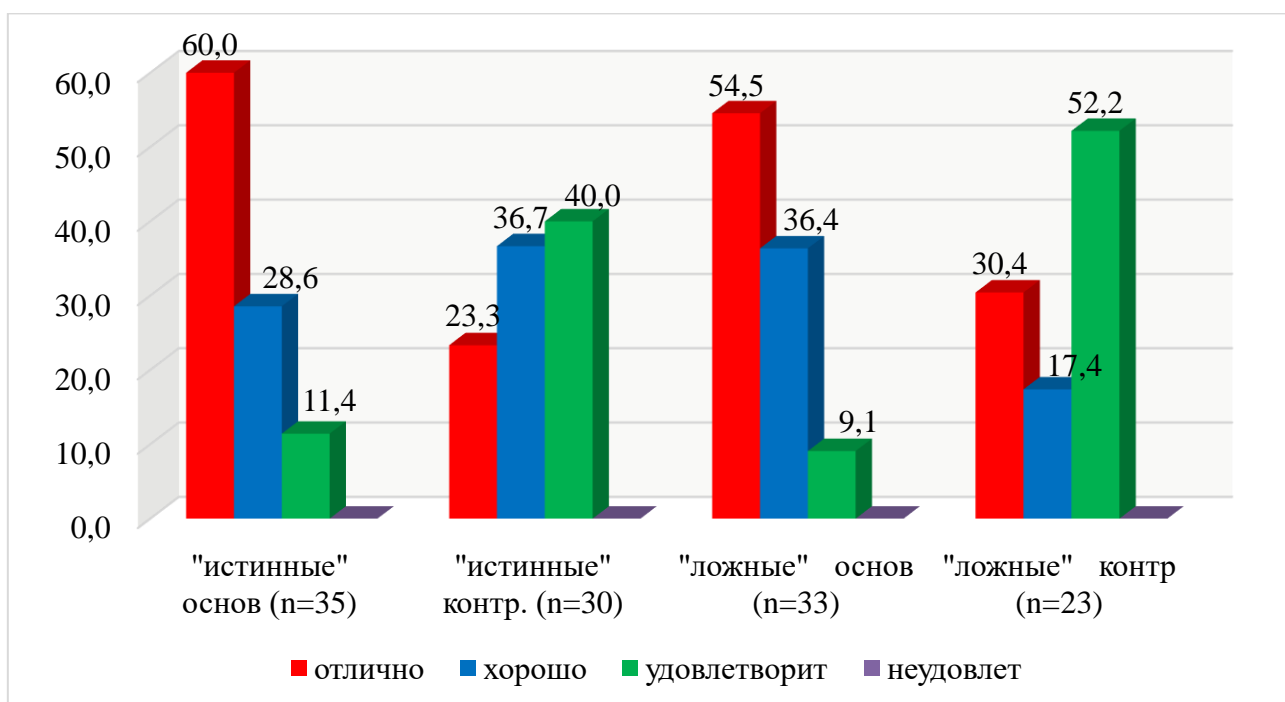
Клиническую эффективность проведенной терапии оценивали в сроки от 6-ти до 12-ти месяцев по следующим критериям:

- отличный результат – формирование нормотрофического эстетически приемлемого рубца;
- хороший – формирование нормотрофического рубца с явлениями гиперпигментации;
- удовлетворительный – развитие гипертрофического или атрофического рубца;
- неудовлетворительный – рецидив келоидного рубца.

Сравнительная оценка клинической эффективности терапии у пациенток с келоидными рубцами показала, что наилучший эффект достигнут в группах больных, получивших комплексную терапию с системным применением Дроспиренона.

Из 35 пациенток с «истинными» келоидами отличный результат наблюдался у 21 (60,0%) больной, что намного выше, чем в контрольной группе, где отличные результаты достигнуты только в 7 (23,3%) случаях ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе пациенток с «истинными» келоидами число больных с удовлетворительным результатом составило 12 (40,0%), тогда как в основной группе таких пациенток было 4 (11,4%) человека.

У пациенток с «ложными» келоидами в основной группе отличный результат наблюдался в 1,8 раза чаще, чем в контрольной (54,5% и 30,4% соответственно) ( $p < 0,01$ ) (рисунок 5.4.).



**Рисунок 5.4. - Эффективность комбинированной терапии через 12 месяцев лечения у больных основных и контрольных групп ( %)**

Таким образом, комплексная терапия келоидных рубцов у женщин, включающая системное применение антиандрогенного препарата Дроспиренон в течение 12 месяцев, улучшает эффективность проведенной терапии в 2,6 раз при лечении «истинных» келоидных рубцов и в 1,8 раза при лечении «ложных» келоидов.

### **Наблюдение 1**

Больная Х. 16 лет, жительница г. Курган-тюбе, обратилась с жалобами на появление болезненных высыпаний на коже передней поверхности грудной клетки. Из анамнеза выяснено, что высыпания появились без видимой причины два года назад. Со слов больной, она самостоятельно применяла мазь «Контратубекс» без эффекта. За последний год высыпания увеличились в размере. Из анамнеза выяснено, что из перенесенных заболеваний наблюдались только ОРВИ. Кожный статус был представлен в виде двух образований

размером 2,5x3,7 см<sup>2</sup> овальной формы, плотной консистенции красновато-розового цвета, возвышающиеся над поверхностью кожи, с неровными границами, распространяющимися на окружающие зоны здоровой кожи, с выраженной болью при пальпации. Поверхность их гладкая, блестящая, цианотично-розового цвета с просвечивающими расширенными сосудами (рисунок 5.5.).



**Рисунок 5.5. - Больная Х., 16 лет, «истинный» келоид до лечения**

Общий показатель оценочной шкалы келоидов по Ванкуверу составил 26,2 балла. Общий осмотр кожных покровов выявил выраженную сальность кожи лица, на фоне которой наблюдались расширенные поры, комедоны и папуло-пустулезные элементы. На коже волосистой части головы значительное истончение волос и частичное облысение в центральной части скальпа.

При обследовании, со стороны общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи и анализа кала на кишечную инфекцию, патологии не выявлено. Со стороны внутренних органов УЗИ не выявило патологических изменений. После совместной консультации с эндокринологом и гинекологом были выявлены симптомы альгодисменореи и нарушение менструального цикла. При исследовании стероидного профиля уровень ФСГ  $16,74 \pm 0,54$  нмоль/л, ЛГ -  $11,83 \pm 0,56$  нмоль/л, пролактин -  $711,59 \pm 5,21$  мМИ/л, показатель ДГЭА-С -  $14,2 \pm 2,5$  мкг/мл, кортизол -  $90,06 \pm 5,12$  нмоль/л. Больной выставлен диагноз: «Истинный келоидный рубец». Сопутствующие заболевания: «Акне

средней степени тяжести, тяжелая степень андрогенной алопеции, смешанная гиперандрогения».

Пациентке была назначена комплексная терапия: I этап - электрофорез с лидазой + ультрафонофорез с фторокортом), II этап – криодеструкция центральной части келоида и внутрирубцовое введение препарата Кеналог -40 в края келоида, III этап – химический пилинг. Одновременно с началом первого этапа терапии был назначен препарат Дроспиренон (30 мг этинилэстрадиола + 3мкг дроспиренона) по 1 таблетке один раз в день в виде циклового приема в течение 12 месяцев. Кожный статус через 12 месяцев после лечения характеризовался положительной динамикой в виде снижения общего показателя шкалы Ванкувера до 5,8 баллов, что проявлялось уменьшением высоты и площади рубца, улучшением текстуры келоида, смягчением рубца, исчезновением боли в зоне рубца, отсутствием прогрессирования и рецидива келоида. Достигнут удовлетворительный результат терапии, который выражался исходом одного келоида в нормотрофический, а второго – в гипертрофический рубец (рисунок 5.6.)



**Рисунок 5.6. - Больная X., 16 лет, «истинный» келоид через 12 месяцев лечения**

## **Наблюдение 2**

Больная У. 26 лет, жительница г. Куляба, обратилась с жалобами на появление рубца на месте послеоперационного шва после маммопластики. Из



анамнеза выяснено, что высыпания появились через год после операции с целью удаления атеромы правой молочной железы. Со слов больной, заживление послеоперационного рубца сопровождалось нагноением послеоперационной раны. Лечение проводилось мазями «Левомиколь» и «Метилурацил». За последние полгода рубец значительно расширился и уплотнился, появилась болезненность и онемение на месте рубца. В анамнезе отмечает периодические приступы панкреатита.

Кожный статус был представлен в виде плотного образования по ходу послеоперационного шва багрово-синюшного цвета, значительно возвышающегося над поверхностью кожи, с неровными границами, распространяющимися на окружающие зоны здоровой кожи, с бугристой, блестящей поверхностью (рисунок 5.7.).



**Рисунок 5.7. - Больная У. 26 лет, «ложный» послеоперационный келоид до лечения**

Общий показатель оценочной шкалы келоидов по Ванкуверу составил 16,2 балла. Общий осмотр кожных покровов выявил воспалительные узловато-пустулезные элементы на фоне жирной кожи лица и верхней части спины, диффузное истончение области макушки волосистой части головы с

сохранением лобной линии роста. При обследовании, со стороны общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи и анализа кала на кишечную инфекцию, патологии не выявлено. Со стороны внутренних органов УЗИ выявлены явления холецистита и панкреатита. После совместной консультации с эндокринологом и гинекологом были выявлены нарушения менструального цикла, предменструальный синдром и синдром поликистозных яичников. При исследовании стероидного профиля уровень ФСГ-  $9,83 \pm 0,54$  нмоль/л, ЛГ -  $8,02 \pm 2,5$  нмоль/л, пролактин -  $510,59 \pm 5,21$  мМИ/л, показатель ДГЭА-С -  $7,05 \pm 0,5$  мкг/мл, кортизол -  $97,0 \pm 6,11$  нмоль/л. Пациентке выставлен диагноз: «Ложный, послеоперационный келоидный рубец». Сопутствующие заболевания: «Акне тяжелой степени тяжести, средняя степень андрогенной алопеции, яичниковая гиперандрогения».

Больной назначена комплексная терапия: I этап - электрофорез с лидазой + ультрафонофорез с фторокортом), II этап – криодеструкция центральной части келоида и внутрирубцовое введение препарата Кеналог -40 в края келоида, III этап – химический пилинг. Одновременно с началом первого этапа терапии был назначен препарат Дроспиренон (30 мг этинилэстрадиола + 3мкг дроспиренона) по 1 таблетке один раз в день в виде циклового приема в течение 12 месяцев.

Кожный статус через 12 месяцев после лечения характеризовался положительной динамикой в виде снижения общего показателя шкалы Ванкувера до 3,8 баллов, что выразилось выравниваем и сглаживанием поверхности келоида, исчезновением боли в зоне рубца, восстановлением чувствительности, отсутствием прогрессирования и рецидива келоида. В зоне рубца наблюдалась пигментация и незначительное уплотнение. Достигнут отличный результат терапии, который выразался исходом келоида в нормотрофический, эстетически приемлемый рубец на всем протяжении послеоперационного шва (рисунок 5.8.).



**Рисунок 5.8. - Больная У. 26 лет, «ложный» послеоперационный келоид через 12 месяцев лечения**

## Обсуждение результатов

Келоидные рубцы представляют собой самый тяжелый вид патологического рубцевания, который характеризуется прогрессирующим течением, прорастанием в здоровую кожу за пределы рубца, сопровождается болевым синдромом, частыми рецидивами и трудно поддается лечению. Распространенность келоидов варьирует от 6,5 до 21% [119], и в 60% - 85% случаев встречается среди лиц женского пола. Обращает на себя внимание возрастной пик образования келоидов, который приходится на период второго и третьего десятилетия [15,17,65], что связано не только с активными восстановительными процессами в молодом организме, но и высокой гормональной активностью, усиливающей функцию фибробластов и синтез коллагена [79]. Доказано влияние дисбаланса половых гормонов на формирование гиперплазии и гипертрофии фибробластов, снижение активности лизосомальных ферментов в фибробластах, нарушение ремоделирования коллагеновых волокон. Наблюдается прогрессирование келоидных рубцов во время беременности и в определенные фазы менструального цикла. Доказано, что от гормональной активности зависит выработка кожного сала, так как андрогены оказывают стимулирующий эффект на функцию сальных желез и волосяных фолликулов. Кроме того установлено, что мишенями для половых стероидов в коже, помимо эпидермиса, волосяных фолликулов, сальных желез и меланоцитов являются и фибробласты, нарушение функциональной активности которых обеспечивает постоянный рост келоидных рубцов [29,111]. Существует мнение, что формирование келоидов связано с повышенной выработкой кожного сала, происходящей на фоне гиперандрогении, которая в структуре гинекологических заболеваний колеблется от 1,4 до 3% [29]. В пубертатном периоде часто развиваются нейроэндокринные нарушения, проявляющиеся симптомокомплексом, включающим себорею, акне, гирсутизм и алопецию [56,59]. По мнению других авторов, не всегда тяжесть клинических

проявлений гиперандрогенных дермопатий коррелирует с уровнем тестостерона в крови, который может быть лишь пусковым фактором в формировании гормонального дисбаланса. Различные патогенетические механизмы формирования келоидов и разнообразие их клинических проявлений явилось причиной многообразия методов и способов лечения данного вида рубца. Широко используется гормонотерапия в виде внутриочагового введения таких препаратов как гидрокортизон, кеналог, дипроспан. Одним из эффективных методов деструкции келоидов является использование жидкого азота, однако, криодеструкция проводится на одном из этапов в терапии келоидных рубцов, а остальные методы, такие как, наружные лекарственные средства, физиотерапия и компрессионная терапия являются вспомогательными этапами лечения. Эффективно применение ретиноидов за счет их способности угнетать пролиферацию фибробластов, однако, в связи с выраженными побочными эффектами эти препараты не нашли своего применения при лечении келоидов. Используемые до настоящего времени методы терапии келоидов не предусматривают дифференцированного подхода с учетом половой принадлежности и сопутствующих дермопатий. Возникает необходимость совершенствования терапии келоида для достижения максимально эффективной эстетической коррекции келоидов среди лиц женского пола.

В связи с вышеизложенным, целью представленной работы явилась оптимизация терапии келоидных рубцов у женщин с учетом их клинико-патогенетических особенностей.

За период с 2013 по 2018 годы в кожное отделение Государственного учреждения «Городская клиническая больница кожных болезней» поступило 220 больных с келоидными рубцами, из которых 118 (53,6%) являлись лицами женского пола, что не соответствует данным Жидковой Ю.Ю. и соавт. (2012) о том, что келоиды одинаково часто встречаются среди мужчин и женщин, но соответствуют результатам исследований

Мухамадиевой К.М., в которых келоидные рубцы встречались у 60,5% женщин [32].

Средний возраст обследуемых женщин составил  $17,5 \pm 1,2$  лет. В наших исследованиях доля подростково-юношеского возраста составила 53,4%. В результате проведенных исследований выявлена зависимость частоты келоидов от вида келоида. Установлено, что «истинные» келоиды в 4,2 раза чаще встречались во втором десятилетии женщин, чем «ложные» (81,5% против 19,0%, соответственно). Эти данные подтверждены в исследованиях Петрович Ю.А. и соавт., (2008) и Bayat A. (2005) которые указывают, что келоидные рубцы в общей популяции встречаются в период второго и третьего десятилетия [17,65].

Изучение фототипов кожи у женщин с келоидами выявило светлый II фототип у 41 (34,7%) пациентки, а темные фототипы – у 77 (65,3%) женщин, из которых 14 (18,2%) составили женщин с IV фототипом кожи. Эти данные подтверждаются в исследованиях Ставицкого С.А. (2017), который указывает, что келоидные рубцы в 16,0% случаев встречаются среди женщин с темными фототипами, что соответствует выявленным нами 18,2% случаев келоидов у женщин с IV фототипом кожи [47]. По нашим данным у 41 (34,7%) пациентки отмечались светлые фототипы кожи, что противоречит исследованиям Мухамадиевой К. М., в которых указывалось на отсутствие келоидных рубцов у лиц с данными фототипами [32].

Все обследуемые женщины были распределены в зависимости от причины формирования келоидных рубцов. Из 118 обследуемых женщин у 65 (55,1%) пациенток келоидные рубцы появились без причины - «истинные» келоиды. У остальных 53 (44,9%) пациенток наблюдались «ложные» рубцы, причиной формирования которых являлись различные травматические факторы: 19 (35,8%) - ожоги, 18 (34,0%) - оперативные вмешательства, 12 (22,6%) - травмы колющими предметами, 4(7,6%) – проколы мочки уха.

Особенности клинической картины «истинных» и «ложных» келоидных рубцов оценивали по общему показателю Ванкуверской шкалы, который у пациенток с «истинными» келоидами составил 26,2 баллов, что в 1,3 раза выше этого показателя, чем у обследованных лиц с «ложными» келоидами, у которых данный показатель составил 19,8 баллов. «Истинные» келоиды отличались от «ложных» формированием их в более раннем возрасте, локализацией их в келоидоопасных зонах, небольшими размерами, выраженным характером боли в зоне рубца, тенденцией к прогрессированию и изъязвлению. При оценке боли в зоне келоида были выявлены отличительные особенности характера боли у пациенток с разными видами келоидных рубцов. Так, у 27 (41,5%) пациенток с «истинными» келоидами наблюдалась сильная, у 22 (33,9%) – умеренная боль, у 16(24,6%) - слабая. В тоже время, при «ложных» келоидах у 23 (43,4%) больных наблюдалось отсутствие болевых ощущений в зоне келоида, у 21 (39,6%) пациентки была выявлена слабая степень боли и у 9 (17%) – умеренная боль. Следовательно, у пациенток с «ложными» келоидами в зоне рубца не отмечалось выраженных болевых ощущений. Наши данные соответствуют данным литературы о том, что болезненность в зоне келоида регистрируется от 19,5% до 88% случаев, хотя, по мнению некоторых авторов, в зоне келоидов чаще наблюдается не болезненность, а парестезии [36].

У женщин с «истинными» келоидами в 48 (73,8%) случаев были выявлены патологические состояния со стороны репродуктивной системы. Так, у 22 (33,8%) пациенток с «истинными» келоидными рубцами выявлена альгодисменорея (АДМ), выражающаяся появлением в дни менструации выраженных болей внизу живота. На втором месте по частоте, наблюдался предменструальный синдром (ПМС) который выявлен у 12 (18,5 %) пациенток. Нарушения менструального цикла (НМЦ) отмечались у 10 (15,4%) пациенток, синдром поликистозных яичников (СПЯ) – у 4 (6,2%) обследованных женщин. Со стороны внутренних органов: эндемический

зоб был выявлен у 9 (13,8%) женщин, заболевания желудочно-кишечного тракта - у 8 (12,3%) больных, из которых у 3 – хронический гастрит, у 5 – хронический панкреатит.

Среди женщин с «ложными» келоидами также была выявлена сопутствующая патология со стороны репродуктивной системы, на долю которой приходилось 33 (62,3%) случая. Данные состояния проявлялись у 13 (24,5%) пациенток в виде нарушений менструального цикла, у 11 (20,8%) – альгодисменореей, у 9 (17,0%) – предменструальным синдромом. В остальных случаях у 8 (15,1%) женщин был выявлен эндемический зоб, у 7 (13,2%) – мочекаменная болезнь, у 5 (9,4%) – заболевания ЖКТ (1 – гастрит, 1-язвенная болезнь желудка, 3- холецистопанкреатит). По нашему мнению, патологические состояния репродуктивной системы у женщин с келоидными рубцами являются факторами риска развития рецидивов келоида. Полученные результаты соответствуют данным литературы, в которых указано, что келоидные рубцы чаще формируются при гипоталамическом синдроме пубертатного периода и синдроме поликистозных яичников [29].

В связи с вышеизложенным, одной из задач нашего исследования являлось выявление взаимосвязи формирования келоидных рубцов у женщин и сопутствующими андрогензависимыми дермопатиями. Симптомокомплекс гиперандрогенных состояний кожи, таких как себорея, акне, гирсутизм и алопеция, именуется в литературе как САНА- синдром, от англ. «seborrhea, acne, hirsutism, alopecia».

Себорея, являющаяся симптомом гиперандрогении, была выявлена у 57 (87,7%) пациенток с «истинными» и 35 (66,0%) – с «ложными» келоидами, что совпадает с результатами исследования Walid Mari и соавторов (2016) [107], которые доказали влияние секреции кожного сала на образование келоидного рубца, указывая, что содержание триглицеридов в келоидном рубце примерно на 60% больше, чем в нормальной коже. Нами были выявлены отличия клинического течения себореи у пациенток с



«истинными» и «ложными» келоидами. Так, у 57 пациенток с «истинными» келоидами чаще наблюдались тяжелая и средняя степень себорейного дерматита, что составило, соответственно 23 (40,4%) и 19 (33,3%) случаев. У 35 женщин с «ложными» келоидными рубцами легкая степень себорейного дерматита наблюдалась в 4,3 раза чаще, чем тяжелая. Наши исследования доказывают теорию о влиянии секреции кожного сала на развитие нейрогенного воспаления и образование келоидного рубца [15, 47].

Изучение сопутствующих андрогензависимых дермопатий показало, что признаки угревой болезни наблюдались у 65 (100%) больных с «истинными» келоидами и в 40 (75,5%) случаях при «ложных» келоидных рубцах. Подсчет дерматологического индекса (ДИА) акне показал различную частоту проявлений акне легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Легкая степень акне выявлена у 6 (9,2%) пациенток с «истинными» келоидами и соответствовала ДИА 4,6 балла, что в 1,5 раза больше ДИА у 26 (49,1%) больных с «ложными» келоидами. У женщин с «истинными» келоидами часто наблюдались средняя и тяжелая степени акне (41,5% против 49,2% случаев). Однако, у пациенток с «ложными» келоидами средняя и тяжелая степени встречались реже, чем при «истинных» келоидах и составили 18 (34,0%) и 9 (17,0%) случаев соответственно. В исследованиях Layton A. M. и соавторов (1994) было выявлено, что после тяжелых форм угревой болезни образование рубцов наблюдается у 95% пациентов, а патологические рубцы при отсутствии патогенетической терапии формируются в 1,6-2,8 раз чаще [96].

С целью выявления симптомов гирсутизма всем пациенткам с келоидными рубцами проведено исследование по изучению гирсутного числа. Проявления гирсутизма наблюдались у 5 (7,7 %) женщин с «истинными» келоидами и 2 (3,8%) с «ложными» келоидными рубцами. Следует отметить, что у 32 (60,4%) пациенток с «ложными» келоидами регистрировалось нормальное состояние оволосения, что в 1,2 раза больше,

по сравнению с группой пациенток с «истинными» келоидами, где их количество составило 26 (40,0 %) случаев. Однако в обеих группах больных были выявлены пациентки с пограничным состоянием между нормальным и избыточным оволосением, которое наблюдалось у 34 (52,3%) женщин с «истинными» и у 19 (35,8%) – с «ложными» келоидами. Следовательно, гирсутизм, как одно из проявлений гиперандрогении, не является сопутствующим андрогензависимым состоянием у женщин с келоидными рубцами, так как для данного контингента больных в большинстве случаев характерно наличие не гирсутизма, а пограничного состояния между нормальным и избыточным оволосением.

Визуальный осмотр обследованных пациенток выявил патологические состояния волос у 48 (73,8%) пациенток с «истинными» и 38 (71,7%) – с «ложными» келоидами. У 29 (60,4%) больных с «истинными» келоидными рубцами наблюдалась II стадия алопеции, которая при «ложных» келоидах определялась лишь у 17 (44,7%) пациенток. В то же время при «ложных» келоидах не отмечено ни одного случая с III стадией андрогенной алопеции, в то время как она наблюдалась у 7 (14,6%) больных с «истинными» келоидными рубцами. Первая стадия андрогенной алопеции у женщин с «ложными» келоидами наблюдалась в 1,8 раз чаще, чем у пациенток с «истинными» рубцами (в 55,3% и 25,0% случаев соответственно). Подтверждение наличия андрогенной алопеции производилось на основании изучения трихоскопических показателей, которые выявили значительные различия у пациенток с «истинными» и «ложными» келоидами. Было установлено, что при «истинных» келоидах плотность волос в андрогензависимой (теменной) области была в 1,2 раза ниже по сравнению с данным показателем в теменной области у больных с «ложными» келоидными рубцами ( $171,3 \pm 14,6$  против  $213,2 \pm 17,5$ ). В андрогеннезависимой затылочной области плотность волос у больных с «истинными» рубцами была ниже (в 1,25 раза)  $191,3 \pm 11,2$  см<sup>2</sup>, чем у больных с «ложными» келоидами ( $241,0 \pm 18,5$  см<sup>2</sup>). Средний диаметр волос

у больных с «истинными» келоидами был в 1,6 раз ниже данного показателя у больных с «ложными» келоидными рубцами в теменной области ( $42,5 \pm 2,5$  мкм против  $68,3 \pm 8,3$  мкм), тогда как в затылочной области данный показатель отличался незначительно ( $66,3 \pm 3,7$  мкм и  $67,3 \pm 2,8$  мкм соответственно). Полученные нами результаты соответствуют данным Мареевой А.Н., проведенным в 2011 году, где автор указывает, что андрогенная алопеция характеризуется снижением плотности волос и в теменной и затылочной зонах (у 87% больных в андрогензависимой зоне и у 32% больных в андрогеннезависимой зоне).

У пациенток с «ложными» келоидными рубцами андрогенная алопеция проявлялась умеренными симптомами, характеризующимися истончением волос в лобно-теменной области с сохранением их густоты, а у больных с «истинными» келоидами наблюдалось выраженное поредение и истончение волос с тенденцией к частичному облысению. Выявленные нами данные о стадиях андрогенной алопеции у женщин репродуктивного возраста отличаются от исследований ряда авторов [31]. Ими установлено, что облысение легкой или умеренной степени выраженности выявлено в 55,2% и 42,5% случаях соответственно, а выраженное облысение наблюдалось всего в 2,3% случаев. В наших исследованиях легкая и умеренная степень АА при «истинных» келоидах наблюдалась соответственно в 25,0% и 60,4% случаев, а тяжелая – в 14,6% случаев. При «ложных» келоидах не наблюдалось тяжелой степени АА, а легкая и умеренная степени наблюдались соответственно в 55,3% и 44,7% случаев.

Проведенные исследования показали, что келоидные рубцы формируются на фоне андрогензависимых дермопатий. Сочетание четырех признаков гиперандрогенного состояния кожи: себорея (S) + акне (A) + гирсутизм (H) + андрогенная алопеция (АА) наблюдалось у 27 (41,5%) больных с «истинными» и у 12 (22,6%) – с «ложными» келоидами. Сочетание трех признаков - себорея (S) + акне (A) + андрогенная алопеция (АА) наблюдалось в 17 (26,2%) случаях при «истинных» и в 15 (28,3%) –

при «ложных» келоидах. Меньше всего у женщин с «истинными» келоидами наблюдалось два сочетания - акне (А) + андрогенная алопеция (АА), что составило 5 (7,7%) случаев, в то время как в группе больных с «ложными» келоидами сочетание этих признаков наблюдалось у 11 (20,8%) пациенток.

Наиболее часто встречающимися состояниями при келоидных рубцах явились акне (А) и андрогенная алопеция (АА), которые выявлены у пациенток с «истинными» келоидами, соответственно в 65 (100%) и 48 (73,8%) случаях. В группе пациенток с «ложными» келоидами данное сочетание с акне (А) выявлено в 40 (75,5%) случаях, а андрогензависимая алопеция (АА) – у 38 (71,7%) пациенток. Следует отметить, что у 13 (24,5%) пациенток с «ложными» келоидами, андрогензависимые дермопатии не выявлены ни в каких сочетаниях, то есть не наблюдались в клинической картине данного вида келоидов. Однако, в исследованиях Мареевой А.Н. (2011) показано, что андрогенная алопеция в большинстве случаев сочетается с гирсутизмом, что противоречит нашим результатам.

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлено, что келоидные рубцы у женщин наиболее часто формируются на фоне угревой болезни и андрогенной алопеции, которые регистрировались в 100% и 73,8% случаев соответственно при «истинных» келоидах и в 75,5% и 71,7% - при «ложных» келоидных рубцах. Этот факт, указывает на общий патогенетический механизм формирования данных патологических состояний и на возможную роль половых гормонов.

Определение уровня стероидных гормонов в сыворотке крови проводилось 40 пациенткам с «истинными» келоидами, 45 – с «ложными» и у 30 здоровых пациенток контрольной группы, рандомизированных по возрасту. Результаты проведенных исследований выявили изменения показателей гормонального фона как у пациенток с «истинными», так и с «ложными» келоидами, которые отличались по сравнению с контрольной группой здоровых женщин. В группе пациенток с «истинными» келоидами

наблюдалось повышение ФСГ и ЛГ до  $16,74 \pm 0,54$  нмоль/л и  $11,83 \pm 0,56$  нмоль/л, в сравнении с группой пациенток с «ложными» келоидами, где эти показатели были в 1,7 и в 1,5 раз ниже и составили соответственно  $9,83 \pm 0,54$  нмоль/л и  $8,02 \pm 2,5$  нмоль/л. Значительные отличия были выявлены по показателю уровня прогестерона, который у пациенток с «истинными» келоидами был в 2 раза выше, чем у пациенток с «ложными» келоидами и составил  $5,24 \pm 0,06$  нмоль/л против  $2,46 \pm 0,12$  нмоль/л. Уровень пролактина в крови женщин с «истинными» келоидами был выше в 1,4 раза по сравнению с таковыми показателями у пациенток, страдающими «ложными» келоидами. Значительно отличался показатель ДГЭА-С, который при «истинных» келоидах был в 2 раза выше, чем при «ложных» ( $14,2 \pm 2,5$  против  $7,05 \pm 0,5$  мкг/мл). Значения кортизола соответствовали норме в обеих группах.

Результаты исследования стероидного профиля крови у пациенток с «истинными» келоидами выявили гиперандрогенные состояния со стороны репродуктивной системы у 35 (87,5%) пациенток с «истинными» келоидами. При этом в большинстве случаев отмечались признаки смешанной гиперандрогении, которая наблюдалась у 24 (60,0%) пациенток, в то время как яичниковая – в 11 (27,5%) случаях. Несмотря на то, что у всех обследованных женщин наблюдались андрогензависимые дерматии, в 5 (12,5%) случаях лабораторные признаки гиперандрогении не наблюдались. В группе больных с «ложными» келоидами стероидный профиль, указывающий на наличие гиперандрогенных состояний, выявлен у 32 (71,1%) пациенток. При этом смешанный тип гиперандрогении наблюдался в 21 (46,7%) случае, то есть в 1,9 раза чаще ( $p < 0,05$ ), чем яичниковая гиперандрогения, которая была выявлена у 11 (24,4%) женщин. Отсутствие лабораторных признаков гиперандрогении наблюдалось в 13 (28,9%) случаях.

Таким образом, у женщин с «истинными» келоидами нарушения гормонального фона выявлены в 35 (87,5%) случаях, а у женщин с

«ложными» келоидами – в 32 (71,1%). Наши результаты не совпадают с результатами данных литературы, в которых при андрогенных дермопатиях гормональные нарушения были выявлены у 44,8% пациенток с андрогенной алопецией [31] и у 30,9% пациенток с акне [20]. Однако, по данным Самцова А.В. (2003), гормональный дисбаланс сопутствует клиническим проявлениям гиперандрогении лишь в 19% случаев [42]. В то же время, в отличие от данных литературы, где при андрогензависимых дермопатиях у 40,4% пациентов не наблюдалось лабораторных признаков нарушений гормонального фона [20], в наших исследованиях их количество составило 12,5% случаев при «истинных» и 28,9% - при «ложных» келоидах.

Доказано, что у пациенток, как с «истинными», так и с «ложными» келоидными рубцами имелись гиперандрогенные состояния, что явилось показанием для проведения разработанной нами комплексной терапии, которая применялась в двух основных и двух контрольных группах. В первую основную группу вошли 35 пациенток с «истинными» келоидами, во вторую - 33 – с «ложными» келоидами. В первую контрольную группу вошли 30 пациенток с «истинными» келоидами, во вторую контрольную группу - 20 пациенток с «ложными» келоидами. В указанных группах лечение келоидных рубцов проводилось традиционно в четыре этапа: I этап - комплексное применение физиотерапевтических методов (электрофорез с лидазой +ультрафонофорез с фторокортом); II этап – криодеструкция +внутрирубцовое введение препарата «Кеналог – 40»; III этап – химический пилинг; IV этап – компрессионная терапия. Больным основных групп поэтапная терапия проводилась в комплексе с приемом перорального монофазного гормонального препарата Дроспиренон (30 мг этинилэстрадиола+3мкг дроспиренона) в течение 12 месяцев.

Через 6 месяцев терапии было выявлено уменьшение всех показателей, однако, они не достигли контрольных значений. Показатель ФСГ снизился до 15,11 нмоль/л и через 12 месяцев терапии составил 6,13 нмоль/л, хотя

по сравнению с контрольными значениями (5,21 нмоль/л) был выше в 1,2 раза ( $p>0,05$ ). Показатели ЛГ и ДГЭАС также снизились через 6 месяцев до 9,27 нмоль/л и 11,61 нмоль/л, соответственно, а через 12 месяцев до 4,17 нмоль/л и 6,76 нмоль/л, хотя также были выше контрольных значений в 1,3 и 1,2 раза (3,21 нмоль/л и 5,65 мкг/л соответственно) ( $p<0,05$ ). Аналогичная динамика наблюдалась по уровню тестостерона, который через 6 месяцев терапии снизился в 1,8 раз и составил 1,67 нмоль/л по сравнению с исходным 2,96 нмоль/л ( $p<0,001$ ), а через 12 месяцев лечения достиг 0,54 нмоль/л ( $p<0,001$ ).

В процессе комплексной терапии в группе женщин с «истинными» келоидами наблюдалась положительная динамика клинических проявлений по показателям Ванкуверской шкалы: равномерность поверхности келоида (2,8 баллов), васкуляризация (2,6 баллов), изъязвление (2,1 баллов), боль (2,5 баллов) и прогрессирование рубца (3,5 баллов). Через 6 месяцев после проведенной терапии высота келоида снизилась от 3,6 до 0,86 баллов в основной группе, в то время как в контрольной группе этот показатель после лечения составил 2,0 балла. Градиент температуры после лечения у пациенток основной группы снизился в 1,5 раза, а в контрольной группе - в 1,2 раза. Боль и зуд в зоне келоида снизились в 3 раза у пациентов основной группы и в 1,2 раза в контрольной. Через 6 месяцев терапии больные перестали жаловаться на боль в зоне рубца, что отразилось на снижении исходного показателя до «0», но зуд и парестезии в зоне келоида незначительно сохранились, хотя данный показатель снизился до 1,1 балла. В контрольной группе боль в зоне келоида сохранялась, что проявлялось незначительным уменьшением градиента температуры, который составил 2,3 балла по сравнению с исходным значением (2,5 балла). Если в основной группе показатель прогрессирования келоида снизился до «0», что проявлялось отсутствием распространения келоида за пределы рубца, то в контрольной группе келоидные рубцы продолжали расширяться на окружающие участки здоровой кожи, и этот показатель не изменился по

сравнению с исходным значением. Эффективность лечения «истинных» келоидов через 6 месяцев терапии, оказалась наиболее высокой в основной группе, где общий показатель снизился в 4,7 раз (5,56 против 26,2 баллов), тогда как в контрольной группе он снизился лишь в 1,5 раза (17,6 баллов). Таким образом, комплексная терапия пациенток с «истинными» келоидами оказалась в 3,2 раза эффективнее, чем традиционное лечение (5,56 против 17,6 баллов соответственно).

В группе пациенток с «ложными» келоидами через 6 месяцев комплексной терапии также наблюдалась положительная динамика в виде снижения уровня гормонов. Это проявлялось снижением ФСГ в 1,4 раза (от 9,83 нмоль/л до 7,21 нмоль/л). Достоверно снизились показатели ЛГ от 8,02 нмоль/л до 4,14 нмоль/л, то есть в 2 раза. Уровень тестостерона так же снизился в 2,2 раза (от 2,74 нмоль/л до 1,23 нмоль/л). Несмотря на то, что показатель ДГЭА-С через 6 месяцев снизился незначительно и составил 6,3 мкг/л по сравнению с исходным – 7,05 мкг/л, через 12 месяцев терапии он составил 5,71 мкг/л и почти не отличался от контрольных значений – 5,68 мкг/л. У пациенток с «ложными» келоидами после 12 месяцев комбинированной терапии уровень гормонов по всем показателям достиг контрольных значений.

Наиболее выраженная динамика у пациенток с «ложными» келоидами отмечалась по показателям васкуляризации, боли и прогрессировании келоида, которые снизились соответственно от 1,1, 1,3 и 2,4 баллов до нуля. Общие показатели Ванкуверской шкалы у пациенток с «ложными» келоидами в основной и контрольной группах уменьшились в 1,7 и в 1,2 раза (11,5 и 16,1 баллов соответственно). Таким образом, комплексная терапия больных с «ложными» келоидами в основной группе оказалась в 1,4 раза эффективнее традиционной.

Через 12 месяцев терапии в основных группах больных с «истинными» и «ложными» келоидами наблюдалась положительная динамика по сравнению с контрольными группами. Клиническую эффективность



проведенной терапии оценивали в сроки от 6-ти до 12-ти месяцев по следующим критериям: отличный результат – формирование нормотрофического эстетически приемлемого рубца; хороший – формирование нормотрофического с явлениями гиперпигментации; удовлетворительный – развитие гипертрофического или атрофического рубца; неудовлетворительный – рецидив келоидного рубца.

Сравнительная оценка клинической эффективности терапии келоидов показала, что наилучший эффект получен в группах больных, получивших терапию с системным применением Дроспиренона. Из 35 пациенток с «истинными» келоидами отличный результат наблюдался у 21 (60,0%) больной по сравнению с пациентками с «истинными» келоидами в контрольной группе, где количество больных с «отличным» результатом составило 7 (23,3%) случаев. В контрольной группе число больных с удовлетворительным результатом составило 12 (40,0%) случаев, а в основной группе таких пациенток было 4 (11,4%). В основной группе пациенток с «ложными» келоидами отличный результат наблюдался в 1,8 раз чаще, чем в контрольной и составил 54,5% против 30,4%. Таким образом, отличные результаты были достигнуты у 39 (57,4%) пациенток обеих основных групп, что соответствует результатам исследований Мареевой А.Н. и соавторов (2011), в которых при лечении акне оральным контрацептивным препаратом ципротерона ацетат клиническое излечение андрогензависимой алопеции достигнуто в 57,7% случаев. Однако, другие авторы, показали более высокую эффективность гормональной терапии в комплексном лечении рубцов кожи. Так, Романец О. П. (2016) [40] указывает на 100% эффективность гормональной терапии, Мухамадиева К.М. (2012) – на 79,2% случаев излечения [32], а Канаузова И.М. (2009) в своих исследованиях указала на достижение клинического эффекта у 70,4% больных.

Таким образом, результаты проведенных исследований за пятилетний период выявили келоидные рубцы у 53,6% лиц женского пола, из которых

«истинные» келоиды были регистрировались в 1,2 раза чаще, чем «ложные». «Истинным» келоидам подвержены женщины со светлыми фототипами, а «ложным» - с темными. Доказано, что келоидные рубцы у женщин наиболее часто формируются на фоне угревой болезни и андрогенной алопеции, которые выявлены, в 100% и 73,8% случаев соответственно при «истинных» келоидах и в 75,5% и 71,7% - при «ложных» келоидных рубцах. Этот факт подтверждает общий патогенетический механизм формирования данных патологических состояний и важную роль половых гормонов в патогенезе келоидных рубцов у лиц женского пола. Так, у женщин с «истинными» келоидами нарушения гормонального фона выявлены в 87,5% случаев, а у женщин с «ложными» келоидами – в 71,1%. Комплексная терапия келоидных рубцов у женщин, включающая системное применение антиандрогенного препарата Дроспиренон в течение 12 месяцев, улучшает эффективность проведенной терапии в 2,6 раза при лечении «истинных» келоидных рубцов и в 1,8 раза при лечении «ложных» келоидов.

## Заключение

### Основные научные результаты диссертации

1. Среди больных с келоидными рубцами 53,6% составляют лица женского пола, причем «истинные» келоидные рубцы у них встречаются в 1,2 раза чаще, чем «ложные». «Истинные» келоидные рубцы встречаются во втором десятилетии жизни женщин в 4,3 раза чаще, чем «ложные» (81,5% и 19,0% соответственно) [2-А, 3-А, 9-А, 10-А, 12-А].
2. «Истинные» келоиды в 56,9% случаев формируются у пациенток со светлыми фототипами, а «ложные» - в 92,5% с темными фототипами кожи. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями являются патологические состояния репродуктивной системы, которые при «истинных» келоидах встречаются в 1,2 раза чаще, чем при «ложных» [1-А, 7-А, 8-А, 10-А, 12-А, 14-А].
3. Келоидные рубцы у женщин наиболее часто формируются на фоне угревой болезни и андрогенной алопеции, которые выявлены в 100% и 73,8% случаев соответственно при «истинных» келоидах и в 75,5% и 71,7% - при «ложных» келоидных рубцах [4-А, 12-А, 14-А].
4. Нарушения гормонального фона у женщин с «истинными» келоидами выявлены в 87,5% случаев, а у женщин с «ложными» келоидами – в 71,1%. Смешанная форма гиперандрогении наблюдалась в 60,0 % случаев при «истинных» и в 46,7% - при «ложных» келоидах [3-А, 6-А, 9-А, 12-А].
5. Комплексная терапия келоидных рубцов у женщин с применением антиандрогенного препарата Дроспиренон повысила эффективность лечения в 2,6 раз у пациенток с «истинными» и в 1,8 раз – с «ложными» келоидами [5-А, 11-А, 13-А, 14-А, 15-А].

## **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. При лечении келоидных рубцов у женщин с сопутствующими гиперандрогенными состояниями необходимо проведение комплексной терапии, включающей системное применение антиандрогенного препарата Дроспиренон.

2. Сопутствующие андрогензависимые дермопатии, проявляющиеся в виде акне и алопеции, указывают на наличие гиперандрогении у женщин с келоидными рубцами и требуют коррекции гормонального фона.

3. При дифференциальной диагностике келоидных рубцов у лиц женского пола необходимо учитывать, что «истинные» келоиды в отличие от «ложных», формируются в возрасте до 20 лет у лиц со светлыми фототипами кожи и на фоне патологических состояний репродуктивной системы.

## Список литературы

### Список использованных источников

1. Алексеева Т.Н. Участие клеточного компонента в регенерации раны / Т.Н. Алексеева // Журн. Анатомии и гистопатологии. – 2014. - Т 3, №1. - С. 9-15.
2. Андреева В. В. Современный взгляд на классификацию рубцовых деформаций кожи / В. В. Андреева, Е. Н. Кузьмина // Медицинские технологии. – 2018. - №4. - С. 83-86.
3. Артыков К.П. Проблемы хирургического лечения келоидных рубцов кожи / К.П. Артыков, М.С. Саидов, К.М. Мухамадиева // Вестник Авиценны. – 2013. - №3. - С. 91-95.
4. Балан В.Е. Эффективное лечение кожных и метаболических проявлений гиперандрогении – комплексное улучшение качества жизни / В.Е. Балан // Медицинский совет. - 2019. - №7.- С. 34-39.
5. Барашева О.Е. Синдром гиперандрогении и его особенности в подростковом возрасте /О.Е. Барашева, Е.В. Плотникова, Н.П. Шабалов // Педиатр. - 2012. - №3 (3). – С. 79-85.
6. Батыршина С. В. Кожа и женские половые гормоны. Влияние заместительной гормональной терапии на состояние кожи / С.В. Батыршина // Акушерство, гинекология и андрология. – 2015. - №1 (86). – С. 11-15.
7. Богатырева Е.М. Гиперандрогения. Случаи сочетания различных вариантов гиперандрогенных состояний у девочек-подростков с периферической формой гиперандрогении / Е.М. Богатырева, Г.Ф. Кутушева, И. Н. Гоготадзе // 2015. - № 1 (4). - С. 62-67.
8. Богатырева Е.М. Ведение пациенток с гиперандрогенией в пубертатном периоде / Е.М. Богатырева, Г.Ф. Кутушева // Репродуктивное здоровье детей и подростков . - 2015. - №4.- С. 44-50.
9. Богданова П.С. Синдром гиперандрогении у девочек пубертатного возраста / П.С. Богданова, М.А. Краева // Пробл. Эндокринологии. - 2010. -№ 6. - С. 48-54.
10. Возможности терапии косметологических проявлений у девочек с

синдромом поликистозных яичников / Е.П. Хащенко, Е.В. Уварова, Н.А. Буралкина, Ф.Ш. Мамедова, И.А. Киселева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2015. - №6. - С. 40-45.

11. Владимирова О.В. Опыт первичной и вторичной профилактики избыточного рубцеобразования /О. В. Владимирова // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2009. -№1. - С. 30-31.

12. Гриценко М.А. Фибробласты в процессе развития и старения организма / М.А.Гриценко // The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. -2013. - №1056 (17). - С. 10-16.

13. Гриценко М.А. Возрастные особенности некоторых свойств фибробластов /М.А.Гриценко// The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. -2015.- №1153 (24). - С. 110-116.

14. Дифференциальная диагностика келоидных и гипертрофических рубцов, основанная на различиях в кожной чувствительности / В.В. Шафранов, А.В. Таганов, В.В. Гладько, Г.А. Флакс, В.В. Мордовцева, А.В. Письменскова // Вестник Дерматологии и венерологии. – 2011.- №4. - С. 53–57.

15. Жидкова Ю. Ю. Предпосылки к совершенствованию фармакопрофилактики гипертрофических и келоидных рубцов / Ю. Ю. Жидкова, Н.А. Пенъевская, // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. - 2012. - №18(3). - С. 12-15.

16. Жукова О.В. Патогенез и гистоморфологические особенности рубцовых изменений кожи / О.В. Жукова, Н.Н. Потекаев, А.Г. Стенько // Клиническая дерматология и венерология. - 2009. - №3.- С. 4-9.

17. Значение клеток крови фиброцитов при травме, развитии рубца и келоида /Ю. А. Петрович, И. В. Ярема, С. М. Киченко, А. Н. Гурин //Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2008.- №4. - С. 31-33.

18. Ильина И.Ю. Гиперандрогения различного генеза и ее возможное влияние на коллагенообразование. Вестник РУДН, серия Медицина. - 2009. - №5. - С. 224-231.

19. Индивидуальные особенности уровня рецепторного антагониста il-1 связаны с клиническими проявлениями кожных осложнений у больных, перенесших акне / Т.А. Ключева, Е.Н. Минаева, Н.В. Пигарева, Е.В. Кондратьева, Т.Н. Королькова, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2009. – Т 8, № 4. - С. 57-61.
20. Канаузова И. М. Дифференциальное лечение женщин с акне при различных формах андрогении: дисс.... канд.мед. наук / И.М. Канаузова. - Москва, 2009. - 115 с.
21. Кириченко И.М. Крупный келоид ушной раковины (клиническое наблюдение) / И.М. Кириченко, В.И. Попадюк // Вестник РГМУ. - 2015.- № 1. - С. 47-49.
22. Кирпа И. Г. Келоид и келоидные рубцы: терминология – варианты и синонимы / И.Г. Кирпа// Березень. – 2002. - №1.- С.53-54.
23. Клинико-морфологические особенности сосудистого русла гипертрофической рубцовой ткани в разные сроки ее формирования / О.В. Филиппова, К.А. Афоничев, И.Н. Красногорский, Р.В. Вашетко // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.- 2017. -№5(3). - С. 25-35.
24. Кобец М.В. Реактивность организма при гипертрофических рубцах кожи / М.В. Кобец, Л.С. Васильева, И.М. Михалевич, В.В. Малышев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2014. - №3 (97). - С. 35-40.
25. Кондратьева Ю.С. Сравнительный анализ эффективности комбинированной топической терапии больных папуло - пустулезной формой акне легкой и средней степени тяжести / Ю.С. Кондратьева, Т.Н. Шепилева, О.А. Кокина // Вестник дерматовенерологии и косметологии. - 2015. - №3. – С. 135-140.
26. Круглова Л.С. Обзор современных методов коррекции рубцов постакне / Л.С. Круглова, П.А. Колчева, Корчажкина Н.Б. // Вестник новых медицинских технологий. - 2018. - №25(4). - С. 155–163.
27. Курганская И.Г. Комплексная коррекция патологических рубцов кожи /

- дисс. ... канд.мед.наук / И.Г. Курганская. - Санкт-Петербург, 2011. -114 с.
28. Ледина А.В. Гормональный статус и кожа /А.В.Ледина, М.Б.Хамошина, Т.Н.Бибнева //Дерматовенерология и дерматокосметология. - 2016. - №30. - С. 22-26.
29. Мансурова Г.Н. Гиперандрогения у девочек-подростков / Г.Н. Мансурова, Л.М. Тухватуллина // Практическая медицина. - 2008. - №7. - С. 66-68.
30. Манухин И. Б. Гинекологическая эндокринология: Клинические лекции: руководство для врачей. Изд 2-е., испр. и доп. / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 280 с..
31. Мареева А.Н. Особенности клинических проявлений андрогенной алопеции у женщин репродуктивного возраста / А.Н. Мареева // Вестник дерматологии и венерологии. - 2011. - №2. - С. 103-107.
32. Мухамадиева К.М. Профилактика и лечение рубцов кожи в различных климатогеографических регионах Таджикистана: дисс. ... докт.мед.наук/ К.М. Мухамадиева. – Новосибирск, 2012. – 280 с.
33. Обзор патогенетических механизмов и методов коррекции рубцов / Е.Ю. Вертиева, О.Ю. Олисова, Н.Г. Кочергин, И.Я. Пинсон // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2015. - № 1. - С. 51-57.
34. Одинаева Н.Ф. Частота и структура гинекологической патологии и особенности репродуктивной функции у женщин, работниц ТадАЗа и женщин, проживающих в зоне воздействия вредных выбросов / Н.Ф. Одинаева // Здравоохранение Таджикистана. - 2009. - № 4 (303). - С. 70-74.
35. Перловская В.В. Рубцовые поражения кожи у детей / В.В. Перловская, В.Н. Стальмахович // Сибирский медицинский журнал. - 2009. - № 7.- С. 240-244.
36. Печерский А.В. Рубцевание и регенерация /А.В. Печерский, В.И. Печерский, Е.С. Шпилея // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2015. - Т 7, № 3. – С. 73-81.
37. Пинелис И.С. Келоидные рубцы и их лечение / И.С. Пинелис //



Забайкальский медицинский журнал. - 2013. - № 2. – С. 51- 56.

38. Полукаров Н.В. Оценка эффективности комбинированного способа лечения рубцов кожи /Н.В. Полукаров, В.Г. Голубев, О.А. Галкина// Современные проблемы дерматологии, иммунологии и врачебной косметологии. - 2007. – №1. - С. 35-39.

39. Применение современных методов визуализации в оценке состояния и прогнозировании развития патологических рубцов / Е. Б. Богомолова, А. К.Мартусевич, И. А. Клеменова, Д. В. Янин, А. Г. Галка // Журнал «Медицина». - 2017. - № 3. – С. 58-68.

40. Романец О.П. Методы оптимизации лечения и профилактики рубцов. дисс. ...канд.мед.наук / О.П. Романец. - Москва, 2016. - 179 с.

41. Рукша Т.Г. Внеклеточный матрикс кожи: роль в развитии дерматологических заболеваний / Т.Г. Рукша, М.Б. Аксененко, Г.М. Климина // Вестник дерматологии и венерологии. - 2013. - №6. - С. 32-39.

42. Самцов А.В. Состояние эндокринной системы у больных акне vulgaris. Методы гормональной терапии /А.В. Самцов, С.В. Бескровный, В.Н. Гурьев// Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. -№4. - С. 38-43.

43. Самигуллина А. Э. Возможность коррекции эндокринных нарушений у девочек-подростков с помощью КОЖов / А. Э. Самигуллина, Н. В. Полтава // Вестник южного научного центра РАН. - 2005.- Т 1, № 1. - С. 46-51.

44. Сергиенко М.Ю. Диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников в детской гинекологии / М.Ю. Сергиенко, Э.Б. Яковлева, Д.М. Мироненко// Международный эндокринологический журнал. - 2015. - № 2(66). – С. 158-161.

45. Сидоренко Ю.С. Роль нейрогуморальных факторов в образовании келоидных рубцов / Ю.С. Сидоренко, Г.К. Максимов, Ю.В. Прждецкий // Вестник южного научного центра РАН. - 2005.- Т 1, № 2. - С. 85-90.

46. Состояние здоровья девочек-подростков с повышенным уровнем дегидроэпиандростерона сульфата / Г.А. Скосырева, Т.И. Рябиченко, Е.П.Тимофеева, Т.В. Карцева, Т.Г. Косьянова, В.Г. Селятицкая, А.Н. Трунов //

- Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2014. - №5. - С. 77-81.
47. Ставицкий С.А. Причины образования келоидов / Ставицкий С.А. // Вестник украинской стоматологической медицинской академии. – 2017.-№9(4). - С. 275-277.
48. Таганов А.В. Анализ методов лечения келоидных рубцов / А. В. Таганов, М. А. Бизунова, Ю. М. Креницына // Клиническая дерматология и венерология.- 2017. -№3. -С. 97-102.
49. Уварова Е. В. Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции гиперандрогенных проявлений у девочек подростков / Е. В. Уварова // Журн. Лечащий врач. - 2008. - №3. - С. 11-24.
50. Уракова Е.В. Неинвазивные методы профилактики и лечения патологических рубцов лица /Е. В. Уракова// Практическая медицина. - 2017. - № 8 (109).- С. 134 -137.
51. Хащенко Е.П. Фенотипические особенности синдрома поликистозных яичников у девочек подросткового возраста / Е. П. Хащенко, Е. В. Уварова, Ф. Ш. Мамедова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2017. - №1. – С. 37-50.
52. Хащенко Е.П. Возможности терапии косметологических проявлений у девочек с синдромом поликистозных яичников /Е. П. Хащенко, Е. В. Уварова, Н.А. Буралкина // Репродуктивное здоровье детей и подростков .- 2015. - №6. – С. 42-45.
53. Ходарев С. В. Лечение келоидных и гипертрофических рубцов методом сочетанного применения отечественного препарата «Лонгидаза 3000 МЕ» и ультразвука / С. В. Ходарев, О. И. Прядко, Т. Г. Рубанова // Журнал Главный врач. - 2009. -№4(19).
54. Ходжамурадова Д. А. Изучение эффективности лечения бесплодных супружеских пар /Д. А. Ходжамурадова, Г. Д. Истамова // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. - 2012. - № 5 (17). - С. 1441-1444.
55. Шабардина О. В. Фармакоэкономический анализ различных методов

- терапии тяжелых форм акне / О. В. Шабардина, М. М. Кохан // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. - 2010. -№1. – С. 60-66.
56. Шнайдер Д. А. Метод коррекции ранних и длительно существующих гипертрофических и келоидных рубцов / Д. А. Шнайдер, К. О. Дробышева // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2014. - Т 10, № 3. – С. 558-560.
57. Юцковская Я. А. Андрогензависимые синдромы кожи у женщин: роль антиандрогенной терапии на современном этапе / Я. А. Юцковская, Т. А. Малова, И. Е. Ерёменко // Клиническая дерматология и венерология. - 2010. - №5. - С. 84-89.
58. Abdulhadi J. A. Spontaneous keloids. A literature review /J. A.Abdulhadi, A. Alajami // J. Dermatology. - 2018. - №324 - P. 127-130.
59. Ahuja R. B. Comparative efficacy of intralesional verapamil hydrochloride and triamcinolone acetonide in hypertrophic scars and keloids / R. B. Ahuja, P. Chatterjee // Burns. - 2014. - №40. - P. 583–588.
60. Alonso P. E. Spontaneous resolution of a keloid / P. E. Alonso, L. F. Rioja // PlastReconstrSurg. - 2011. – №128. - P. 98– 99.
61. Anthony E.T. The cost effectiveness of intralesional steroid therapy for keloids / E.T. Anthony, P. Lemonas, H.A. Navsaria // DermatolSurg. 2010. - №36. - P.1624–1626.
62. Arno A. I. Up-to-date approach to manage keloid sand hypertrophic scars: a useful guide / A. I. Arno, G.G. Gauglitz, J. P. Barret // BurnsJIntSocBurn Inj. - 2014. -№40 (7). - P. 1255–1266.
63. Atwal P. S. Novel X-linked syndrome of cardiac valvulopathy, keloid scarring, and reduced joint mobility due to filamin A substitution G1576R / P. S. Atwal, S. Blease, A. Braxton // Am J Med Genet A. - 2016. - №170. - P. 891–895.
64. Augmentation of gene expression and production of Promatrix metalloproteinase 2 by propionibacterium acnes-derived factors in hamster sebocytes and dermal fibroblasts: a possible mechanism for acne scarring // T. Sato, H. Kurihara, N. Akimoto, N. Noguchi, M. Sasatsu, et al. // Biol. Pharm. Bull. - 2011. - №34 (2). – P.

295–299.

65. Bayat A. Keloid disease. Clinical relevance on single versus multiple site scars /A. Bayat, G. Arscott , W. E. Oilier // Br. J. Plast. Surg. —2005. - Vol. 58, №1. - P. 28 -37.

66. Berman B. Keloid and hypertrophic scars. Pathophysiology, Classification and Treatment / B. Berman, A. Maderal, B. Rafael // J. Dermatologic surgery. - 2016. - №2. - P. 3-18.

67. Bijlard E. Intralesional 5-fluorouracil in keloid treatment: a systematic review / E. Bijlard, S. Steltenpool, F.B. Niessen // ActaDermato-Venereol. 2015. – P. 56-62.

68. Bhate K. Epidemiology of acne vulgaris/ K. Bhate, H.C. Williams // Br J Dermatol. - 2013. - №168. - P. 474-485.

69. Brian B. Keloid and Hypertrophic Scar / B. Brian, E. Chief, M. Dirk //Clinical Presentation Updated. - 2018. - P. 111-113.

70. Bremmer M. Spontaneous eruptive keloid-like cutaneous lesions in a renal transplant patient: a form of nephro-genic systemic fibrosis? / M. Bremmer, A. Deng, D.B. Martin // J Dermatolog Treat. - 2009. - № 20. - P. 63–66.

71. Cho S. Non-ablative 1550 nm erbium-glass and ablative 10,600 nm carbon dioxide fractional lasers for various types of scars in Asian people: evaluation of 100 patients / S. Cho, J.Y. Jung, J.U. Shin // Photomed Laser Surg. - 2014. - №32. - P. 42–46.

72. Goldenberg G. Use of intralesional cryosurgery as an inno-vative therapy for keloid scars and a review of current treatments / G. Goldenberg, A. J. Lubner // J Clin Aesthetic Dermatol. - 2013. - №6(7). - P. 23–26.

73. Collins J. Spontane-ous keloid formation in patients with Bethlem myopathy / J. Collins, A. R. Foley, V. Straub // Neurology. - 2012. - №79. - P. 21-58.

74. Combined Therapeutic Strategies for Keloid Treatment /Y. Lee, J.Kim, C. E. Yang, J.W. Hong, W.J. Lee, J.H. Lee // DermatolSurg. - 2019. - №45. - P. 802–810.

75. Copcu E. Combination of surgery and intralesional verapamile injection in the treatment of keloid /E.Copcu, N.Sirvioglu, Y.Oztani // Journal of Burn Care & Rehabilitation. - 2004. - P. 1-7.

76. Echeverria C. Keloids, spontaneous or after minor skin injury: importance of not missing Bethlem myopathy / C. Echeverria, A. Diaz, B. Suarez // *ActaDermVenereol.* - 2017. - №97. - P. 297–298.
77. Erlendsson A. M. Developing technology: ablative fractional lasers enhance topical drug delivery / A. M. Erlendsson, R. R. Anderson, D. Manstein// *DermatolSurg.* - 2014. - №40. -P. 142–146.
78. Gauglitz G.G. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies / G. G. Gauglitz, H. C. Korting, T. Pavicic// *Mol Med.* - 2011.- №17. - P. 113–125.
79. Ghazawi M.F. Insights into the pathophysiology of hypertrophic scars and keloids. How do they differ? /M.F.Ghazawi, R. Zarghan, M. Gilardino// *JourAdvSkinWoundCare.* - 2018. -Vol. 31, № 1. - P. 382-395.
80. Guertler A. Objective evaluation of the efficacy of a non-ablative fractional 1565 nm laser for the treatment of deliberate self-harm scars / A. Guertler, M. Reinholz, J. Poetschke// *Lasers Med Sci.* - 2018. - №33. - P. 241–250.
81. Goodman G. J. Treatment of acne scarring /Goodman G. J. // *Int. J. Dermatol.* - 2011. - №50(10). - P. 1179 - 1194.
82. Heppt M.V. Current strategies in the treatment of scars and keloids / M.V. Heppt, H. Breuninger, M. Reinholz // *Facial PlastSurg.* - 2015. - №31. - P. 386–395.
83. Hochman B. New approach to the understanding of keloid: psychoneuroimmune-endocrine aspects / B. Hochman, F. C. Isoldi, F. Furtado// *ClinCosmetic InvestigDermatol.* -2015. - №8. - P. 67–73.
84. Innovative Therapies in the Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars / H. V. Martha, A. Sadegh , V. Whitney , B. Berman// *JClinAesthetDermatol.* -2010. - № 3 (5). - P. 20–26.
85. Jacson S. The Keloid Disorder: Heterogeneity, Histopatology / S. Jacson, M. James, P. Abrams // *Am J ObstetGyn.* – 2002. – №109. – P. 339-344.
86. Jang J.U. Comparison of the effectiveness of ablative and non-ablative fractional laser treatments for early stage thyroidectomy scars / J.U. Jang, S.Y. Kim, E.S. Yoon// *Arch PlastSurg.* - 2016. - №43. - P. 575–581.

87. Jennifer M. H. Partial epithelial-mesenchymal transition in keloid scars: regulation of keloid keratinocyte gene expression by transforming growth factor $\beta$ 1 / M.H. Jennifer, L. Mc.Kevin, A.C. Kelly // BurnsTrauma. - 2016. - №4 (1). -P. 30.
88. Jfri A. A case of mul-tiple spontaneous keloid scars / A. Jfri, N. Rajeh, E. Karkashan // Case Rep Der-matol. - 2015. -№ 7. – P.156–160.
89. Juckett G. Management of keloid sand hypertrophic scars / G. Juckett, H. H. Adams // AmFam Phys. - 2009. - №80 (3). - P. 253–260.
90. Kant S. B. A new treatment of hypertrophic and keloid scars with combined triamcinolone and verapamil: a retrospec-tive study / S. B. Kant, E. van den Kerckhove, C. Colla // Eur J PlastSurg. - 2018. -№41 (1). - P.69–80.
91. Keloid pathogenesis and treatment / A. AlAttar [et al.] // Plast. Reconst. Surg. – 2006. – Vol. 117, № 1. – P. 286-300.
92. Köze O. Keloid and hypertrophic scars. Are they two different sides of the same coin. /O. Köze, A. Waseem // Dermatologic surgery March 2008. - Vol. 34, №.3.- P. 336-346.
93. Khan M. A. Intralesional triamcinolone alone and in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars /M. A. Khan, M.M. Bashir, F. A. Khan // J PakMedAssoc. -2014. -№64 (9). - P. 1003–1007.
94. Koike S. YAG laser treatment for keloids and hypertrophic scars: an analysis of 102 cases / S. Koike, S. Akaishi, Y. Nagashima // PlastReconstrSurg Glob Open. - 2015. - №2. - P. 272.
95. Kraeva E. Successful treatment of keloid with frac-tionated carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) laser and laser-assisted drug delivery for triamcinolone acetone ointment in an African-American man/ E. Kraeva, D. Ho, J. Jagdeo // JDrugsDermatol. -2017.- 16(9). -P. 925–927.
96. Layton A. M., Henderson C. A., Cunliffe W. J. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence / A. M. Layton, C. A. Henderson , W. J. Cunliffe // Clin. Exp. Dermatol. -1994. -№19(4).- P. 303-308.
97. Love P. B. Keloids: an update on medical and surgical treatments / P.B. Love, R.V. Kundu // J Drugs Dermatol JDD. – 2013. - №12(4). –P. 403–409.

98. Ly L. X-linked recessive polyfibro-matosis manifesting with spontaneous keloid scars and Dupuytren's contracture / L. Ly, I. Winship // *Australas J Dermatol.* -2012. -№53. -P.148–150.
99. Mamalis A. D. Laser and light-based treatment of keloids—a review / A. D. Mamalis, H. Lev-Tov, D.H. Nguyen // *J EurAcadDermatolVenereol.* - 2014. - №28. P. 689–699.
100. Monarca C. A rare case of postauricular spontaneous keloid in an elderly patient / C. Monarca, M. Maruccia, F. Palumbo // *In Vivo.* - 2012. - №26. - P. 173–175.
101. McCabe J. A spontaneous skin lesion / J. McCabe, Z. Blades, E.E. McGrath // *CMAJ.* - 2008. - №179. - P. 1297– 1299.
102. Maloney M.J. Treatment of Acne Using a 3 Milligram Drospirenone/20 Microgram Ethinyl Estradiol Oral Contraceptive Administered in a 24/4 Regimen/ M.J. Maloney // *ObstetGynecolog.* - 2008.-№112.-P.4.
103. Mustoe T. A. International clinical recommendations on scar management / T.A. Mustoe, R. D. Cooter, M.H. Gold // *PlastReconstrSurg.* - 2002. - №110.- P. 560–571.
104. Nicholas R. S. Patient-related keloid scar assessment and outcome measures / R. S. Nicholas, H. Falvey, P. Lemonas // *PlastReconstrSurg.* -2012. -№129.-P. 648–656.
105. Niwa A. B. Fractional photothermolysis for the treatment of hypertrophic scars: clinical experience of eight cases /A. B. Niwa, A. P. Mello, L. A. Torezan// *DermatolSurg.* -2009. - №35. - P. 773–777.
106. Norris J.E. The effect of carbon dioxide laser surgery on the recurrence of keloids / J.E. Norris // *PlastReconstrSurg.* - 1991. -№87. - P. 44–53.
107. Novel Insights on Understanding of Keloid Scar: Article Review / Mari Walid, G. Sami, T. Najib, Y. Sara, Sh. Abdulamagid, S. Richard // *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists.* - 2016. - №7. - P. 1–7.
108. Ogowa R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis / R. Ogowa // *IntMolScie.* -2017. -№18606. -P. 1-10.

109. Park J.H. Laser-assisted topical corticosteroid delivery for the treatment of keloids / J.H. Park, J.Y. Chun, J.H. Lee // *Lasers Med Sci.* 2017.-№32. - P. 601–608.
110. Schneider M. Keloids: which treatment is best for your patient? / M. Schneider, E. Meites, S.P. Daane // *JFamPract.* -2013. - №62 (5). - P.227–233.
111. Scrimali L. Laser CO<sub>2</sub> versus radiotherapy in treatment of keloid scars / L. Scrimali, G. Lomeo, S. Tamburino// *J Cosmet Laser.* -2012. - №14.- P .94–97.
112. Shaheen A. Risk factors of keloids in Syrians / A. Shaheen, J. Khaddam, F. Kesh // *BMC Dermatol.* - 2016. -№16.-P.13.
113. Sharquie K. E. Keloid in Iraqi patients: a clinicohistopathologic study / K. E. Sharquie, M. A. Al-Dhalimi // *DermatolSurg.* - 2003. -№29. - P. 847–851.
114. Shanti M. Comparison of intralesionalverap-amil with intralesional triamcinolone in the treatment of hypertrophic scars and keloids / M. Shanti, P. Dhanraj // *Indian J DermatolVenereolLeprol.* - 2007. -№74. - P.343–348.
115. Shin J.U. Comparison of non-ablative and ablative fractional laser treatments in a postoperative scar study/ J.U. Shin, D. Gantsetseg, J.Y. Jung// *Lasers Surg Med.* - 2014. - №46. - P.741–749.
116. Sidgwick G. P. A comprehensive evidence-based review on the role of topicals and dressings in the management of skin scarring / G. P. Sidgwick, D. McGeorge, A. Bayat // *ArchDermatolRes.* -2015. - № 307 (6).-P. 461–477.
117. Smith O.J. The natural history and spontaneous resolution of keloid scars / O.J. Smith, D. A. McGrouther // *J PlastReconstrAesthetSurg.* - 2014. -№ 67. -P. 87–92.
118. Studies of transforming growth factors beta 1-3 and their receptors I and II in fibroblast of keloids and hypertrophic scars / O. Bock , Yu H., S. Zitron , A. Bayat, M.W. Ferguson , U. Mrowietz // *ActaDermVenereol.* -2005. - №85 (3) . P.216-220.
119. Thompson L.D. Skin keloid / L.D. Thompson // *Ear nose Throat J.* -2004. -V83, №8. - P. 519.
120. Triamcinolone acetoneintralesional injection for the treatment of keloid scars: patient selection and perspectives. /Marco Morelli Coppola, Rosa Salzillo Francesco, Segreto Paolo Persichetti // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* -2018. -№11. .387–396.



121. Trisliana Perdanasari A. Recent developments in the use of intralesional injections keloid treatment / A. Trisliana Perdanasari, D. Lazzeri // ArchPlasticSurg. -2014. - №41(6). -P. 620–629.
122. Wang J. F. Cellular and molecular mechanisms of hypertrophic scarring /J. F.H.Wang, Jiao, T. L. Steward // Wound Repair Regen. - 2007. - Vol. 15, № 1. - P. 113-121.
123. Wang R. Role of verapamil in preventing and treating hypertrophic scars and keloids / R. Wang, Y. Mao, Z. Zhang // Int Wound J. -2015. - №2. - P. 87-94.
124. What factors affect the quality of life of patients with keloids? / F. Furtado, B. Hochman, S.F. Ferrara et al. //Rev Assoc Med Bras. -2009. - №55. - P.700– 704.
125. Vo A. The biomechanics and optimization of the needle-syringe system for injecting triamcinolone acetonide into keloids/ A. Vo, M. Doumit, G. Rockwell // J Med Eng. - 2016.-№ 8. -P. 516.
126. Wolfram D. Hypertrophic scars and keloids-a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management / D. Wolfram, A. Tzankov, P. Pülzl, H. Piza-Katzer // DermatolSurg. -2009. -№35 (2). - P.171-181.
127. Yang J.Y. The effect of combined steroid and calcium channel blocker injection on human hypertrophic scars in animal model: a new strategy for the treatment of hypertrophic scars / J.Y. Yang, C.Y. Huang // DermatolSurg. 2010. - №36. - P.1942–1949.
128. Zhang Z. Upregulatedperiostin promotes angiogenesis in keloids through activation of the ERK 1/2 and focal adhesion kinase pathways, as well as the upregulated expression of VEGF and angiopoietin1 / Z. Zhang, F. Nie, X. Chen // MolMed Rep. -2014. - № 11. -P. 857–864.

**Список публикаций соискателя ученой степени  
кандидата медицинских наук по теме диссертации**

**Статьи в рецензируемых журналах**

- 1-А.** Мухамадиева К.М. Современные взгляды на патогенез рубцов постакне / К. М. Мухамадиева, М. С. Валиева // Здравоохранение Таджикистана.- 2017. - №1. - С.54-60.
- 2-А.** Валиева М.С. Качество жизни больных с келоидными рубцами /М.С. Валиева, К. М. Мухамадиева, С. С. Исмагуллоева // Вестник последипломного медицинского образования.- 2018. - №3. - С. 84.
- 3-А.** Валиева М. С. Роль эндокринных факторов в формировании келоидных рубцов /М. С. Валиева, К.М. Мухамадиева, С.С. Исмагуллоева // Вестник последипломного медицинского образования.- 2018. - №3. - С. 85.
- 4-А** Валиева М.С. Андрогензависимые дерматопатии у женщин с келоидными рубцами /М.С. Валиева, К. М. Мухамадиева, С.С. Исмагуллоева// Вестник Авициены.- 2019. - т.21.- №3.- С.387-394.

**Статьи и тезисы в журналах и сборниках конференций**

- 5-А.** Мухамадиева К. М. Совершенствование терапии келоидных рубцов кожи с учётом болевого синдрома /К. М. Мухамадиева, М. С. Валиева // Материалы 64-ой научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан. Душанбе. – 2016. – С. 78-79.
- 6-А.** Мухамадиева К.М. Эндокринная патология у больных с келоидными рубцами /К.М. Мухамадиева, Робия Низоми, М.С. Валиева // Материалы круглого стола «Достижения, перспективы, актуальные проблемы дерматовенерологии», посвященного 25-летию независимости Республики Таджикистан. Душанбе. - 2016.- С. 73-74 .
- 7-А.** Мухамадиева К.М. Рубцы кожи и нарушения иммунной системы /К.М. Мухамадиева, К.П. Артыков, М.С. Валиева // Сборник статей 5 международной научно-практической конференции «Проблемы и перспективы современной науки». - 2016.- №5.- С.114-117.

**8-А.** Мухамадиева К.М. Сопутствующая патология у больных келоидными рубцами кожи / К.М. Мухамадиева, М.С. Валиева // Сборник статей 65 годичной международной научно-практической конференции ТГМУ им.Абуали ибни Сино «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире».-2017. -С.78-80.

**9-А.** Мухамадиева К.М. Сабабҳои ташаккули хадшаҳои келоидӣ дар духтарон /К. М. Мухамадиева, М.С. Валиева// Авҷи Зухал.- 2018.- №2.- С.36-39

**10-А.** Валиева М.С. Современные подходы к терапии келоидных рубцов кожи у девушек с гипоталамическим синдромом / К. М. Мухамадиева, С. С. Исмагуллоева, М. С. Валиева // Сборник статей 66 годичной международной научно - практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Роль и место инновационных технологий в современной медицине».- 2018.- С. 503-504.

**11-А.** Валиева М.С. Особенности терапии келоидных рубцов кожи / К.М. Мухамадиева, С. С. Исмагуллоева, М. С. Валиева // Вестник медицинского комплекса «Истиклол».- 2018.- №2.- С.46-49.

**12-А.** Валиева М. С. Келоидные рубцы и гиперандрогенные состояния у девушек / К. М. Мухамадиева, С.С. Исмагуллоева, М.С. Валиева, Х.Д Усмонова // «Рахмановские чтения» г. Москва.- 2019.- С. 23.

**13-А.** Валиева М. С. Сравнительная оценка методов терапии келоидных рубцов /К.М. Мухамадиева, С.С. Исмагуллоева, М.С. Валиева // Материалы годичной международной научно - практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино. -2019. – С. 28-35.

**14-А.** Валиева М.С. Дифференцированный подход к терапии келоидных рубцов /К. М. Мухамадиева, С.С. Исмагуллоева, М.С. Валиева // Научно - практический журнал Дерматовенерология и эстетическая медицина.-2019.- Т.43.№3. - С.-87.

#### **Рационализаторское предложение**

**15-А.** Валиева М.С. Метод комплексной терапии келоидных рубцов у женщин / М. С. Валиева, К. М. Мухамадиева, Н. И. Дырда // Рационализаторское предложение № 340/ R 386.