

КОСМЕТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

*Иконникова Е.В.^{1,2}, Круглова Л.С.^{1,2}, Мантурова Н.Е.^{2,3}, Петрий М.А.¹***Сравнительное исследование эффективности и безопасности инъекционной комбинированной терапии келоидных и гипертрофических рубцов 5-фторурацилом и бетаметазоном**¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;²АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва, Россия;³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Лечение келоидных и гипертрофических рубцов является сложной задачей, так как существующие методы терапии не всегда приводят к оптимальному результату и нередко сопровождаются осложнениями и требуют применения дорогостоящего оборудования.

ЦЕЛЬ – исследовать эффективность и безопасность внутрирубцового введения комбинации 5-фторурацила (5-FU) и бетаметазона для лечения келоидных и гипертрофических рубцов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В исследовании участвовали 26 пациентов, разделённых на две равные группы. Пациентам группы А проводили внутрирубцовые инъекции бетаметазона, пациентам группы В – комбинацию 5-FU и бетаметазона. Курс лечения включал 3 инъекции с интервалом 3 нед. Оценку состояния рубцов проводили до лечения, на 3-й и 6-й нед во время лечения, через 4 и 16 нед после курса лечения. Динамика состояния рубцов оценивалась по среднему снижению высоты и плотности рубца, изменению субъективных ощущений, наличию или отсутствию осложнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Через 4 нед после окончания терапии суммарная эффективность снижения начальной высоты рубца была выше в группе В у 10 (76,9 %) пациентов, чем в группе А у 6 (46,1%). При сравнении отдалённых результатов через 16 нед после проведённого лечения у 92,3% пациентов группы В и 53,8% пациентов группы А отмечалось прекращение роста рубца, его уплощение и размягчение, исчезновение зуда и болезненных ощущений, сглаживание контура рубца, уменьшение цветовой границы между рубцом и окружающими тканями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Комбинация бетаметазона с 5-FU является более безопасной и эффективной, чем монотерапия бетаметазоном или 5-FU при лечении келоидных и гипертрофических рубцов, с более быстрым и выраженным уменьшением высоты и плотности рубца, эритемы, субъективных ощущений. Данный метод терапии характеризуется более низкой частотой рецидивов даже при длительном наблюдении. Статья представляет интерес для практикующих косметологов, дерматологов и пластических хирургов.

Ключевые слова: рубцы; лечение; гипертрофические рубцы; келоидные рубцы; 5-фторурацил; бетаметазон.

Для цитирования: Иконникова Е.В., Круглова Л.С., Мантурова Н.Е., Петрий М.А. Сравнительное исследование эффективности и безопасности инъекционной комбинированной терапии келоидных и гипертрофических рубцов 5-фторурацилом и бетаметазоном // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(6):432–442. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv47094>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.12.2020

Принята к печати 29.01.2021

Для корреспонденции:

Иконникова Евгения Владимировна, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, 121359, г. Москва, Россия. E-mail: evikonnikova@bk.ru

For correspondence:

Ikonnikova Evgeniya Vladimirovna, Associate Professor, the Department of Dermatology and Cosmetology of Central State Medical Academy General Management Department of the President of the Russian Federation, Moscow, 121359, Russian Federation. E-mail: evikonnikova@bk.ru

Information about authors:

Ikonnikova Evgeniya V., <http://orcid.org/0000-0002-8813-9132>;
Manturova Natalia E., <http://orcid.org/0000-0003-4281-1947>;

Kruglova Larisa S., <http://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;
Petrii Marina A., <http://orcid.org/0000-0003-2559-1719>

Ikonnikova E.V.^{1,2}, Kruglova L.S.^{1,2}, Manturova N.E.^{2,3}, Petrii M.A.¹

A comparative study of the effectiveness and safety of injectable combination therapy of keloid and hypertrophic scars with 5-fluorouracil and betamethasone

¹Central State Medical Academy General Management Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

²Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russian Federation;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: The treatment of keloid and hypertrophic scars is difficult given the lack of a universally recognized method of therapy for their reliable removal. Standard methods of treatment often give unpredictable results, are accompanied by various complications, and require the use of expensive equipment.

AIM: To investigate the efficacy and safety of intralesional injection of a combination of 5-fluorouracil (5-FU) and betamethasone for the treatment of keloids and hypertrophic scars.

MATERIALS AND METHODS: The study involved 26 patients who were divided into two equal groups. Patients in group A received intralesional injections of betamethasone, and those in group B received 5-FU and betamethasone. Three injections were performed with an interval of 3 weeks. The scars were assessed at the beginning of the treatment, on the 3rd and 6th week during the treatment, and 4 and 16 weeks after the end of the treatment. The dynamics of scar condition was evaluated by the average decrease in the scar height and density, changes in subjective sensations, and the presence or absence of complications.

RESULTS: At 4 weeks after the end of the therapy, the total effectiveness of reducing the initial scar height was significantly higher in group B (10 patients; 76.9%) than in group A (6; 46.1%). In the comparison of long-term results at 16 weeks after treatment, 92.3% of the patients from group B and 53.8% of the patients from group A showed cessation of scar growth, flattening and softening, diminished itching and pain, smoothing of the scar contour, and a decrease in the color of the border between the scar and surrounding tissues.

CONCLUSIONS: The combination of betamethasone with 5-FU is safer and more effective than monotherapy with betamethasone or 5-FU in the treatment of keloid and hypertrophic scars, with a faster and more pronounced decrease in the height and density of the scar, erythema, and subjective sensations. This mode of therapy is characterized by a low relapse rate with prolonged follow-up. The article is of interest to practicing cosmetologists, dermatologists, and plastic surgeons.

Key words: hypertrophic scars; keloid scars; 5-fluorouracil; betamethasone.

For citation: Ikonnikova EV, Kruglova LS, Manturova NE, Petrii MA. A comparative study of the effectiveness and safety of injectable combination therapy of keloid and hypertrophic scars with 5-fluorouracil and betamethasone. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(6):432–442. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.17816/dv47094>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 23 Dec 2020

Accepted 29 Jan 2021

Обоснование

Рубец – плотное соединительнотканное образование, возникающее в результате репаративной регенерации как исход воспалительного процесса или травматизации. Заживление раны с образованием рубца представляет собой ответ на повреждение кожных покровов и слизистых оболочек, который может быть как физиологическим, так и патологическим [1]. Формирование рубцовой ткани, структурно и функционально отличающейся от той, которую она замещает, свойственно только млекопитающим, в то время как низшие позвоночные и беспозвоночные обладают возможностью полной регенерации [2]. Процесс образования рубцов как эволюционный механизм способствует восстановлению повреждённых тканей и препятствует развитию инфекционных осложнений [2].

Повреждение кожных покровов запускает каскад нейрогуморальных механизмов, основной целью которых является восстановление гомеостаза организма через закрытие раневого дефекта. Чем быстрее

происходит восстановление целостности кожи, тем выше вероятность заживления без рубца или с образованием эстетически приемлемого рубца [3].

Физиологический ответ, возникающий при повреждении кожных покровов, состоит из последовательных взаимосвязанных фаз – воспаления, пролиферации и ремоделирования [4].

Первая фаза заживления – фаза воспаления – начинается с момента фактического нарушения целостности кожных покровов и длится в течение первых 48–72 ч [5]. В этот период происходит высвобождение медиаторов воспаления, создающих основу для последующего образования грануляционной ткани. Первоначальное повреждение тканей вызывает кровотечение в раневое пространство. Дальнейшее взаимодействие клеток крови, коллагеновых волокон и тканевого фактора, агрегация тромбоцитов активизируют внешние и внутренние процессы свёртывания крови и способствуют гемостазу [6]. В ходе активации фактора свёртывания крови XII (фактора Хагемана) при его контакте с коллагеном высвобождаются белковые комплексы – калликреин

и высокомолекулярный кининоген, которые стимулируют классический путь системы комплемента [7]. Затем наблюдается активное высвобождение анафилатоксинов (C3a, C4a, C5a) – активных фрагментов системы комплемента, что приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки и хемотаксису лейкоцитов [6, 7]. При разрушении тромбоцитов выделяется множество факторов роста, в том числе трансформирующий фактор роста $\beta 1$, эпидермальный фактор роста типа I и тромбоцитарный фактор роста, которые способствуют миграции нейтрофилов и моноцитов в раневую область [6, 8]. В ранней фазе заживления раны нейтрофилы обеспечивают фагоцитоз инородных частиц и бактерий, а также продуцируют медиаторы воспаления, под действием которых активизируются макрофаги, происходит стимуляция процессов клеточной трансформации и пролиферации. Исчезновение нейтрофилов из раневого пространства свидетельствует об окончании ранней воспалительной фазы заживления раны. К концу острой воспалительной реакции мигрировавшие из кровотока моноциты становятся макрофагами и служат источником факторов роста и провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухолей альфа, интерлейкинов и факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующие факторы роста (TGF-бета и TGF-альфа); привлекают к месту повреждения тканевые фибробласты, что свидетельствует о начале пролиферативной фазы воспаления, и стимулируют дальнейшую клеточную трансформацию и пролиферацию. Длительная и чрезмерно выраженная воспалительная фаза может способствовать усиленному рубцеванию [8, 9].

Вторая фаза заживления раны – стадия пролиферации – может начаться уже в 1-ю неделю после травмы и длиться до 2–4 нед. Фаза характеризуется активацией процессов ангиогенеза, реэпителизации и синтеза коллагена, что в конечном итоге приводит к образованию свежей грануляционной ткани, в которой содержание коллагена типа III превалирует над коллагеном типа I [3, 10]. Высвобождаемые макрофагами факторы роста тромбоцитов (PDGF) и TGF- β активируют фибробласты, которые синтезируют экстрацеллюлярный матрикс, состоящий главным образом из протеогликанов, гиалуроновой кислоты, коллагена, эластина и фибронектина. Именно внеклеточный матрикс является критически важным элементом процесса заживления раны. По мере образования грануляций и появления излишков коллагенового матрикса количество клеток уменьшается путём апоптоза. Миграции кератиноцитов в область раневого пространства и эпителизации, которая начинается уже через несколько часов после травмы, способствуют процессы активации фибринолиза и усиливающееся натяжение краёв раны [4, 9].

В заключительной фазе физиологического процесса заживления раны – **фазе ремоделирования, или созревания**, – происходит окончательная реорганизация экстрацеллюлярного матрикса, при которой коллаген типа III превращается в коллаген типа I, что в итоге приводит к сокращению площади исходной раны. Длительность данной фазы составляет от 6 мес до 1 года и более [3]. В норме при созревании рубцовой ткани наблюдается равновесие между процессами разрушения временного матрикса и синтеза коллагена, что играет основополагающую роль в восстановлении поврежденных тканей и формировании нормотрофического рубца [3, 10]. С одной стороны, фибробластами синтезируются сократительные белки, внеклеточный матрикс и коллаген, с другой – фибробласты, тучные клетки, клетки эндотелия и макрофаги выделяют матриксные металлопротеиназы, необходимые для разрушения и перестройки первично сформированных структур. Таким образом, дисбаланс между процессами синтеза и разрушения может привести к чрезмерному рубцеванию и образованию патологических рубцов [3, 6, 10].

Сегодня общепринятой является классификация, согласно которой выделяют физиологические (нормотрофические, гипотрофические, атрофические) и патологические (гипертрофические, келоидные) рубцы [11]. Кроме того, морфологически келоидные рубцы делят на активные (растущие, фибробластические) и неактивные (стабилизированные, фиброзные) [12].

Среди всех пациентов, обращающихся к специалистам дерматологического и косметологического профиля, доля пациентов с рубцовыми дефектами кожи достигает 22–25% [13], из них ведущее место занимают рубцы со значительно выраженными косметическими дефектами – гипертрофические и келоидные [14]. Патологические рубцовые деформации наблюдаются у 4,5–21,5% людей и могут формироваться как спонтанно, так и в результате повреждений кожи (послеоперационные, посттравматические, послеожоговые, как следствие разрешения некоторых дерматозов и др.) [15].

Наличие патологических рубцов, особенно в случае их расположения в области лица или иных открытых участков тела, оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни, приводит к психоэмоциональной дезадаптации в виде снижения самооценки, формирования различных психологических и психосоматических расстройств, а в некоторых случаях сопряжено с анатомо-функциональными нарушениями и инвалидизацией [15, 16].

Оценка показателей качества жизни 95 пациентов в возрасте от 14 до 45 лет с постэруптивными келоидными и гипертрофическими рубцами, сформированными на месте разрешения элементов акне, показала, что до лечения качество жизни было низким

более чем у половины из них [15]. Снижение было достоверно более значимым у женщин по сравнению с мужчинами, особенно в возрастной группе 31–45 лет. Локализация элементов на лице и шее ухудшала качество жизни вне зависимости от пола и была более значимой, чем при другом топическом расположении процесса. У женщин показатель качества жизни не зависел от количества рубцов и был стабильно низким, а у мужчин снижался в 2,9 раза при наличии множественных элементов. После лечения показатели качества жизни значительно улучшались [15].

Гипертрофические рубцы представляют собой плотные куполообразные рубцовые тяжи различных размеров с гладкой или бугристой поверхностью, выступающие над уровнем окружающей кожи, но не выходящие за границы первичного повреждения [3, 11]. Свежие рубцы часто имеют ярко-красную окраску, но со временем бледнеют и становятся светло-розовыми или цвета нормальной кожи. По краям гипертрофических рубцов нередко наблюдается гиперпигментация. Формирование рубцов происходит в период между 4-й и 8-й нед после первичного повреждения тканей, увеличение в размерах – в течение последующих 6–10 мес, при этом часто в течение первого года рубцы регрессируют [17, 18]. Гипертрофические рубцы наиболее часто локализуются в областях, на которых процессы регенерации замедленны (передняя стенка грудной клетки, молочные железы), а также в анатомических зонах, участвующих в движениях (разгибательные поверхности суставов), подверженных механическим нагрузкам. К образованию гипертрофических рубцов предрасполагают следующие факторы: большие размеры первичного раневого дефекта и постоянная травматизация, особенно если рубцы расположены параллельно направлению сокращения мышц [17–19].

Гистологически гипертрофические рубцы представлены преимущественно коллагеном типа III и большим количеством узелковых уплотнений, содержащих миофибробласты, экстрацеллюлярный коллагеновый филамент и мукополисахариды. В гипертрофических рубцах отсутствуют зоны незрелой соединительной ткани и гигантские фибробласты, но выявляются эластиновые волокна [14].

Келоидные рубцы имеют вид чётко очерченных плотных опухолевидных разрастаний соединительной ткани, для которых характерен векторный рост не только вверх, но и по периферии, выходящий за границы первоначального повреждения. Такие рубцы спонтанно не регрессируют и имеют выраженную тенденцию к рецидивам после экцизии [3, 17, 20]. Цвет келоидных рубцов может варьировать от ярко-красного, розового или лилового до тёмно-бордового при полном отсутствии микро-

льефа кожи. Для таких рубцов характерно развитие спустя несколько месяцев после заживления раны (не ранее чем через 3 мес после повреждения ткани), которое может продолжаться в течение длительного времени (чаще до 3 лет) [20]. Согласно современным представлениям, ключевую роль в возникновении и формировании келоидных рубцов играет генетическая предрасположенность, хотя на сегодняшний день не идентифицирован какой-либо определённый ген или набор генов, отвечающий за развитие келоидов [21]. Келоидные рубцы, в том числе спонтанные, развиваются преимущественно в определённых анатомических областях – «келоидоопасных» зонах – в области грудины, верхнего плечевого пояса, задней поверхности шеи, по срединной линии организма, на мочках ушных раковин, щеках, коленях [22]. В отличие от гипертрофических рубцов, в процессе роста келоида наблюдаются зуд, жжение, резкое покалывание, что, вероятно, связано с наличием большого количества тучных клеток [3, 17, 18, 20].

Келоидная ткань в основном состоит из дезорганизованного коллагена I и III типа, представленного бледно-окрашенными гиподермальными пучками без узелков или избытка миофибробластов [23]. Отмечается увеличение количества гиалуроновой кислоты, что ведёт к набуханию коллагеновых волокон и является признаком незрелой соединительной ткани. Отсутствие плазматических клеток в рубце рассценивают как нарушение иммунологической реакции организма. Келоиды, по сравнению с обычными рубцами, содержат меньшее количество капилляров; крупные перicytes плотно прилегают к их базальной мембране [20, 23]. Эндотелиальные клетки в разрушающихся капиллярах идентичны полибластам. В старых келоидных рубцах васкуляризация постепенно нормализуется, но даже через 10 лет в келоиде сохраняются участки молодой соединительной ткани [14].

В настоящее время существует большой выбор методов терапии рубцовых деформаций, отличающихся широким спектром воздействия. Необходимость проведения терапии определяется выраженностью эстетических нарушений и субъективной симптоматики, а также функциональной недостаточностью участков тела, подвергшихся рубцеванию, которая может значительно влиять на качество жизни и приводить к инвалидизации пациентов [24]. Выбор метода и характера терапевтического вмешательства должен быть строго индивидуальным, с учётом сроков формирования, локализации, глубины и размеров повреждений, а также возраста пациента и ответа на лечение [25, 26]. Для лечения пациентов с келоидными и гипертрофическими рубцами целесообразно применять комбинированные методики [27].

Спектр вариантов лечения включает *хирургические методы* (иссечение; переориентация рубцов – Y-, Z- и W-пластика; имплантация жировой ткани),

использование техник перемещения (треугольников, лоскутов, экспандеров, и др.) [28]; *лазерные методики* (CO₂-аблятивная дермабразия, фракционный абляционный и неабляционный фототермолиз и др.) [29, 30], также применяют *криодеструкцию* [31], *физиотерапевтические методы* (лекарственный форец, ультразвук) [16, 32], лучевую терапию (Букки-терапия) [12] и другие методы (тканевая терапия, применение давящих повязок, силиконовых пластырей, компрессионного белья) [33]. Медикаментозная терапия включает инъекционные методы (внутрирубцовые инъекции глюкокортикоидов; цитостатиков – 5-фторурацил; гиалуронидазы; интерферонов; препаратов плаценты, плазмы), а также наружную аппликационную терапию (силиконы, ферментные, иммуномодулирующие средства и др.) [3, 34].

Современный арсенал лекарственных средств, используемых в терапии гипертрофических и келоидных рубцов, включает препараты различных фармакологических групп, воздействующих на определённые звенья патогенеза рубцевания. Так, с 1960-х годов и по настоящее время кортикостероиды, такие как бетаметазон (Дипроспан) и триамцинолон, являются основными лекарственными средствами для лечения патологических рубцов [35]. S. Хи и соавт. [36] доказали, что терапевтический эффект кортикостероидов при их внутрирубцовом введении достигается за счёт ингибирования синтеза медиаторов воспаления, подавления пролиферации и биосинтеза фибробластов, а также индукции апоптоза, что в свою очередь уменьшает образование гликозаминогликанов и коллагена в процессе заживления ран.

При введении глюкокортикоидов в рубцовую ткань отмечается уменьшение зуда, размягчение и уплощение рубца [37]. Однако следует отметить, что кортикостероиды могут вызывать апоптоз фибробластов и в здоровой коже. Следовательно, неправильное введение глюкокортикоидов и неравномерная диффузия препарата в тканях могут вызывать атрофию участков здоровой кожи, а также приводить к появлению системных побочных эффектов [38]. Кроме того, частота рецидивов при лечении инъекционными глюкокортикоидами в виде монотерапии остаётся высокой. При длительном наблюдении было показано, что она может достигать 50% [39]. Именно поэтому данный метод лечения следует использовать в комбинации с другими терапевтическими мероприятиями.

На сегодняшний день имеется информация об успешном использовании в терапии келоидных и гипертрофических рубцов противоопухолевого цитостатика – 5-фторурацила (5-FU) [40, 41]. Ещё в 1984 г. M. Blumenkranz и соавт. [42] доказали, что 5-FU способен активно ингибировать процессы про-

лиферации в рубцовой ткани. В 1999 г. Р. Фитцпатрик впервые использовал 5-FU для лечения патологических рубцов [43].

Основным механизмом действия 5-FU является ингибирование синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты путём воздействия на синтазу тимина, что приводит к подавлению чрезмерного роста фибробластов [35]. Кроме того, эффект 5-FU является дозозависимым. Однако следует отметить, что введение высоких доз 5-FU часто приводит к пигментации, изъязвлениям, боли и другим побочным реакциям [44]. В настоящее время данный метод предложен в качестве альтернативы инъекциям глюкокортикоидов в резистентных к лечению случаях и находится на стадии изучения [37].

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность комбинированного метода лечения гипертрофических и келоидных рубцов, включающего внутритканевое введение цитостатика (5-FU) и пролонгированного глюкокортикостероида (бетаметазона), в сравнении с монотерапией бетаметазоном.

Материал и методы

Проведено сравнительное исследование с участием 26 пациентов в возрасте от 18 до 48 лет (18 женщин и 8 мужчин) с гипертрофическими ($n = 16$) и келоидными ($n = 10$) рубцами, средний размер рубцов обоих типов составлял от 7 до 28 мм в диаметре, средняя высота рубцов – 3 мм, возраст рубцовой ткани – не менее 1 года. У всех пациентов присутствовали субъективные ощущения различной степени интенсивности (зуд, тянущие ощущения, болезненность при прикосновении или движении). Критерии исключения: беременность, период лактации, инфекционно-воспалительные заболевания, приём ретиноидов или анаболических стероидов; аутоиммунные, нервно-мышечные и сердечно-сосудистые заболевания; предшествующее лечение рубцов сроком менее 6 мес до начала исследования.

Все пациенты были разделены на две равные группы в зависимости от метода терапии: 1-я группа – внутрирубцовое введение бетаметазона (8 пациентов с гипертрофическими рубцами, 5 – с келоидными рубцами), 2-я группа – внутрирубцовое введение комбинации 5-FU и бетаметазона в пропорции 1:10 (8 пациентов с гипертрофическими рубцами, 5 – с келоидными рубцами).

Пациентам каждой из групп было проведено по 3 процедуры внутриочагового введения лекарственных веществ с интервалом 1 раз в 3 нед.

Инъекции проводили с помощью иглы 27–30 G непосредственно в ткань рубца (средняя глубина инъекции 4 мм под наклоном 45°) до лёгкого побледнения рубцовой ткани. Максимальный объём вводимого лекарственного препарата за одну процедуру не превышал 1,5 мл.

Оценку состояния рубцов проводили до лечения, на 3-й и 6-й нед во время лечения, через 4 и 16 нед после лечения. Динамику состояния рубцов оценивали по среднему снижению высоты и плотности рубца, изменению субъективных ощущений, наличию или отсутствию осложнений.

Рубцы оценивали с помощью адаптированной пятибалльной шкалы IGA (Investigators Global Assessment), где 0 – отсутствие улучшения (нет уменьшения высоты рубца), 1 – незначительное

улучшение (уменьшение высоты рубца на 0–25%), 2 – удовлетворительное состояние (снижение высоты рубца на 26–50%), 3 – хорошее (снижение высоты рубца на 51–75%), 4 – отличное (снижение высоты рубца на 76–100%) (табл. 1). Также по пятибалльной шкале (адаптированная шкала IGA) оценивали динамику эритемы, плотности и зуда (табл. 2–4). Дополнительно проводили оценку эффективности терапии по шкале эстетического улучшения GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale) (табл. 5).

Таблица 1

Оценка динамики высоты рубца (адаптированная шкала IGA)

Количество баллов	Определение
0 – отсутствие улучшения	Нет уменьшения высоты рубца
1 – незначительное улучшение	Снижение высоты рубца на 0–25%
2 – удовлетворительное улучшение	Снижение высоты рубца на 26–50%
3 – хорошее улучшение	Снижение высоты рубца на 51–75%
4 – отличное улучшение	Снижение высоты рубца на 76–100%

Таблица 2

Оценка динамики интенсивности эритемы (адаптированная шкала IGA)

Количество баллов	Определение
0 – чистая кожа	Признаки эритемы отсутствуют
1 – почти чистая кожа	Едва определяемая эритема
2 – слабовыраженная эритема	Слабая эритема
3 – умеренная эритема	Умеренная эритема
4 – сильная эритема	Сильно выраженная эритема
5 – очень сильная эритема	Очень сильно выраженная эритема

Таблица 3

Оценка динамики изменения плотности рубца (адаптированная шкала IGA)

Количество баллов	Определение
0 – отсутствие уплотнения	Признаки уплотнения кожи отсутствуют
1 – уплотнение практически отсутствует	Едва определяемое уплотнение
2 – слабовыраженное уплотнение	Слабое уплотнение
3 – умеренная плотность	Умеренная плотность
4 – сильная плотность	Сильно выраженная плотность
5 – очень сильная плотность	Очень сильно выраженная плотность

Таблица 4

Оценка динамики интенсивности зуда (адаптированная шкала IGA)

Количество баллов	Определение
0 – субъективные ощущения отсутствуют	Зуд полностью отсутствует
1 – субъективные ощущения минимальные	Едва заметное ощущение зуда
2 – слабовыраженный зуд	Слабое ощущение зуда
3 – умеренный зуд	Умеренное ощущение зуда
4 – сильный зуд	Сильно выраженное ощущение зуда
5 – очень сильный зуд	Очень сильно выраженное ощущение зуда

Таблица 5

Общая шкала эстетического улучшения (Global Aesthetic Improvement Scale, GAIS)

Балл	Оценка	Определение
3	Значительное улучшение	Оптимальный эстетический результат
2	Умеренно выраженное улучшение	Заметное улучшение внешнего вида по сравнению с исходным, но недостаточное для пациента
1	Улучшение	Заметное улучшение внешнего вида по сравнению с исходным
0	Без изменений	Внешний вид близок к исходному
–1	Ухудшение	Внешний вид хуже исходного
–2	Умеренно выраженное ухудшение	Заметное ухудшение внешнего вида по сравнению с исходным
–3	Значительное ухудшение	Значительное ухудшение внешнего вида по сравнению с исходным

В течение всего периода лечения проводилось наблюдение за развитием осложнений (болезненность, отёк, эритема, гипопигментация, гиперпигментация, инфицирование).

Критериями эффективности проведённой терапии являлось снижение высоты и плотности рубца более чем на 50% от их исходного состояния через 4 нед после окончания лечения.

Результаты

Большинство рубцов у пациентов в обеих группах были вызваны травмой (в том числе удаление доброкачественных новообразований), ожогом, пирсингом, локализованными преимущественно на коже туловища (69,2%), верхних и нижних конечностях (19,2%), шее (7,7%), мочках ушей (7,7%).

В ходе клинических наблюдений было отмечено, что у 7 (53,8%) пациентов во 2-й группе уже после первой инъекции комбинации 5-FU и бетаметазона значительно изменилась плотность рубцов, как гипертрофических, так и келоидных. При выполнении повторной инъекции (2-й сеанс терапии) игла легче входила в рубцовую ткань, и его инфильтрация достигалась при существенно меньшем давлении, что позволяло лекарственному препарату наиболее равномерно распространяться в очаге. У пациентов 1-й группы изменения плотности рубца были отмечены только после 2-й и 3-й процедур (уменьшение высоты рубца и его плотности при пальпации, сокращение эритемы).

Через 4 нед после проведённой терапии суммарная эффективность уменьшения начальной высоты рубцов обоих видов была достоверно выше во 2-й группе – 10 (76,9%) пациентов, чем в 1-й – 6 (46,1%).

При анализе результатов комплексной и монотерапии в сроки 16 нед после терапии у 12 (92,3%) пациентов 2-й группы и 7 (53,8%) 1-й группы отмечалось прекращение роста рубца, его уплощение и размягчение, исчезновение зуда и болезненных ощущений, сглаживание контура рубца, уменьшение цветовой границы между рубцом и окружающими тканями. Наиболее быстрая положительная динамика наблюдалась у пациентов с гипертрофическими рубцами в 1-й группе; во 2-й сроки ответа на проводимую терапию не имели существенных различий между обоими видами рубцов.

Общая частота осложнений в 1-й группе составила 53,8% (7 пациентов), включая формирование атрофического рубца (западение на месте гипертрофического/келоидного рубца), телеангиэктазии и дисхромиию. В то время как во 2-й группе общая частота осложнений составила 30,7% (4 пациента), включая атрофические изменения кожи в области рубца, гиперпигментацию и телеангиэктазии.

Частота возобновления роста рубца после периода наблюдения в течение 16 нед оказалась выше в 1-й группе, чем во 2-й (38,4 против 23,1%). Среднее время возобновления роста рубца составляло 8 нед.

Оценка пациентами эффективности проведённого лечения по результатам данных шкалы GAIS показала, что большая часть пациентов, получившая комбинированную терапию, была удовлетворена результатом: 11 (84,6%) пациентов оценили результат на 3 балла, 1 (7,6%) – на 2 балла, 1 (7,6%) – на 1 балл.

Статистически значимой разницы между оценкой врача и пациентов не отмечалось ($p < 0,01$).

Клинические случаи (2-я группа)

Пациентка М., 19 лет, обратилась на приём по поводу келоидного рубца на коже шеи, возникшего после укуса насекомого и последующей травматизации (экскорации) 6 лет назад (**рис. 1, а**). Отмечались изменение субъективных ощущений в сторону их усугубления (зуд, болезненность), уплотнение и отёк рубца в зависимости от фазы менструального цикла (2-я фаза). В анамнезе: наружная и инъекционная терапия глюкокортикоидами, силиконовыми пластырями, ферментными наружными средствами без выраженного эффекта. По окончании комбинированной терапии у пациентки отмечалось значительное улучшение внешнего вида рубца и полная редукция субъективных ощущений (**рис. 1, б**). При последующем наблюдении через 16 нед возобновления роста рубцов не отмечалось.

Пациентка Р., 24 года, обратилась на приём по поводу келоидного рубца на коже паховой области, возникшего 1,5 года назад после удаления доброкачественного новообразования (**рис. 2, а**). После окончания терапии наблюдалось значительное уплощение и размягчение рубцовой ткани. Через 16 нед последующего наблюдения была отмечена ещё более выраженная положительная динамика внешнего вида рубца (**рис. 2, б**).

Пациентка А., 34 года, обратилась на приём по поводу гипертрофического рубца на коже живота, образовавшегося после удаления доброкачественного новообразования 7 мес назад (**рис. 3, а**). Через 4 нед после окончания терапии наблюдалось уплощение, размягчение рубцовой ткани, уменьшение выраженности гиперпигментации (**рис. 3, б**).

Заключение

На основании клинических наблюдений, представленных в данной статье, а также по данным оценки врача и пациента, можно заключить, что комбинация бетаметазона с 5-FU является более безопасной и эффективной, чем монотерапия бетаметазоном при лечении келоидных и гипертрофических рубцов, с более быстрым и выраженным



Рис. 1. Пациентка М., 19 лет. Келоидный рубец на коже шеи: *а* – до лечения; *б* – через 4 нед после окончания комбинированной терапии (Дипроспан + 5-FU).



Рис. 2. Пациентка Р., 24 года. Келоидный рубец на коже паховой области: *а* – до лечения; *б* – через 16 нед после окончания комбинированной терапии (Дипроспан + 5-FU).

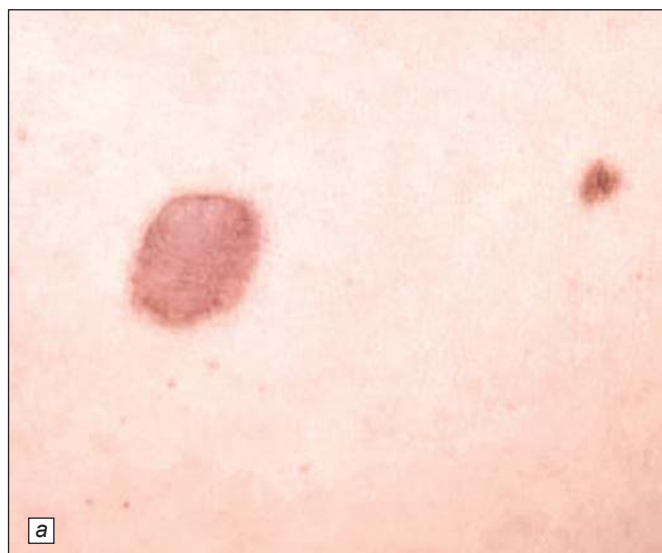


Рис. 3. Пациентка А., 34 года. Гипертрофический рубец на коже живота: *а* – до лечения; *б* – через 4 нед после окончания комбинированной терапии (Дипроспан + 5-FU).

уменьшением высоты и плотности рубца, эритемы, субъективных ощущений. При использовании данного метода лечения отмечается также более низкая частота рецидивов по сравнению с монотерапией.

Для более глубокого понимания эффективности и безопасности комбинированной терапии (бетаметазон + 5-FU) при лечении келоидных или гипертрофических рубцов представляется целесообразным проведение дальнейших исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гришенкова Л.Н., Горбачев Ф.А., Анищенко С.Л., Кузьмичев В.А., Саврасова Н.А., Меркулова Е.П. *Переломы костей средней зоны лица: судебно-медицинская экспертиза*: учебное пособие. Минск: Вышэйшая школа; 2015.
2. Bayat A., McGrouther D.A., Ferguson M.W. Skin scarring. *BMJ*. 2003;326(7380):88-92. doi: 10.1136/bmj.326.7380.88.
3. Стенько А.Г., Талыбова А.М., Круглова Л.С., Корчажкина Н.Б. Применение конъюгированной гиалуронидазы для профилактики и лечения рубцовых деформаций // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018;(1):114-9.
4. Berman B., Maderal A., Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatol Surg*. 2017;1:3-18. doi: 10.1097/DSS.0000000000000819
5. Максимова Н.В., Люндуп А., Любимов Р.О., Мельниченко Г.А., Николенко В.Н. Патологические аспекты заживления ран в норме и при синдроме диабетической стопы // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014;(11-12):110-7.
6. Жидкова Ю.Ю., Пеньевская Н.А., Степанова Э.Ф. Предпосылки к совершенствованию фармакопрофилактики гипертрофических и келоидных рубцов // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2012:1-12.
7. Счастливцев И.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Мкртычев Д.С. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория // *Медицинский совет*. 2019;(16):72-7. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-72-77
8. Gauglitz G.G., Korting H.C., Pavicic T., Ruzicka T., Jeschke M.G. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med*. 2011;17(1-2):113-25. doi: 10.2119/molmed.2009.00153
9. Lee H.J., Jang Y.J. Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):711. doi: 10.3390/ijms19030711
10. Круглова Л.С., Течиева С.Г., Стенько А.Г., Шматова А.А. Современный взгляд на инновационные методы терапии патологических рубцовых деформаций // *Клиническая дерматология и венерология*. 2014;5:105-117.
11. Озерская О.С. Рубцы кожи // *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2004;(4):50-8.
12. Подтяжук Е.Л., Голова В.П. Букки-терапия в дерматокосметологии // *Радиология и практика*. 2009;(4):26-30.
13. Курганская И.Г. Комплексная коррекция патологических рубцов кожи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2011.
14. Степанкина Е.С., Бармин Е.В., Степанкин С.Н., Трофимов Е.И. Причины и патогенез формирования патологических рубцов кожи (обзор литературы) // *Вестник восстановительной медицины*. 2017;(1):103-10.
15. Bock O., Schmid-Ott G., Malewski P., Mrowietz U. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Arch Dermatol*. 2006;297(10):433-8. doi: 10.1007/s00403-006-0651-7
16. Стенько А.Г., Щукина Е.В., Шматова А.А., Шугнина О.И., Жукова О.В., Течиева С.Г. Консервативное лечение пациентов с рубцовыми изменениями кожи методом электродного фармафореза // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014;(1):58-61.
17. Ogawa R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):606. doi: 10.3390/ijms18030606
18. Ключарева С.В., Нечаева О.С., Курганская И.Г. Патологические рубцы в практике дерматокосметолога: новые возможности терапии препаратом «Эгаллохит» («Галадерм») // *Вестник эстетической медицины*. 2009;(2):41-9.
19. Козлов В.А., Мушковская С.С., Коновальская С.Б. Келоидные рубцы. Трудности диагностики и лечения // *Клиническая стоматология*. 2015;(1):28-30.
20. Гуллер А.Е., Шехтер А.Б. Клинический тип и гистологическая структура кожных рубцов как прогностические факторы исхода лечения // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2007;(4):19-31.
21. Atiyeh B.S., Costagliola M., Hayek S.N. Keloid or hypertrophic scar: the controversy: review of the literature. *Ann Plastic Surg*. 2005;54(6):676-80.
22. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. СПб.: Искусство России; 2007:57-74.
23. Байтингер В.Ф., Пайтян К.Г. Морфофункциональные особенности патологических кожных рубцов: состояние вопроса // *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2013;(1):28-34.
24. Del Toro D., Dedhia R., Tollefson T.T. Advances in scar management: prevention and management of hypertrophic scars and keloids. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;24(4):322-9. doi: 10.1097/MOO.0000000000000268
25. Забненкова О.В. Клинический опыт коррекции гипертрофических, келоидных и атрофических рубцов // *Врач*. 2007;(2):32-4.
26. Felipe B.R., Cleyton D.S., Jayme A.F.J. Update on hypertrophic scar treatment. *Clinics*. 2014;69(8):565-73. doi: 10.6061/clinics/2014(08)11
27. Рахматулина М.Р., Карамова А.Э., Сайтбурханов Р.Р. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с келоидными и гипертрофическими рубцами*. М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2015.
28. Арндт К.А., ред. *Коррекция рубцов*. Пер. с англ. М.: Практическая Медицина (Рид Элсивер); 2009.
29. Alster T.S., Nanni C.A. Pulsed dye laser treatment of hypertrophic burn scars. *Plast. Reconstr. Surg*. 1998;102(6):2190-5.
30. Tanzi E.L., Alster T.S. Laser treatment of scars. *Skin Ther Lett*. 2004;9(1):4-7.
31. Har-Shai Y., Amar M., Sabo E. Intralesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg*. 2003;111(6):1841-52.
32. Карпова Т.Н., Пономаренко Г.Н., Самцов А.В. Электро- и ультрафонофорез коллагеназы в коррекции рубцов кожи // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2009;(1):89-94.
33. Gold M.H., McGuire M., Mustoe T.A., Pusic A., Sachdev M., Waibel J., Murcia C.; International Advisory Panel on Scar Management. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2 – algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatol Surg*. 2014;40(8):825-31. doi: 10.1111/dsu.0000000000000050
34. Вертиева Е.Ю., Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Пинсон И.Я. Обзор патогенетических механизмов и методов коррекции рубцов // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(1):51-7.
35. Sun P., Lu X., Zhang H., Hu Z. The efficacy of drug injection in the treatment of pathological scar: A network meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2019. doi: 10.1007/s00266-019-01570-8
36. Xu S.J., Teng J.Y., Xie J., Shen M.Q., Chen D.M. Comparison of the mechanisms of intralesional steroid, interferon or verapamil injection in the treatment of proliferative scars. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*. 2009;25(1):37-40.
37. Воронков А.В., Степанова Э.Ф., Жидкова Ю.Ю., Гамзельва О.Ю. Современные подходы фармакологической коррекции патологических рубцов // *Фундаментальные исследования*. 2014;3(2):301-8.
38. Berman B., Maderal A., Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatol Surg*. 2017;43(Suppl 1):S3-18. doi: 10.1097/DSS.0000000000000819
39. Robles D.T., Moore E., Draznin M., Berg D. Keloids: pathophysiology and management. *Dermatol Online J*. 2007;13(3):9.
40. Nanda S., Reddy B.S. Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids. *Dermatol Surg*. 2004;30(1):54-7.

41. Liu W., Wu X., Gao Z., Song N. Remodelling of keloid tissue into normal-looking skin. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(12):1553-4.
42. Blumenkranz M., Hernandez E., Ophir A., Norton E.W. 5-fluorouracil: new applications in complicated retinal detachment for an established antimetabolite. *Ophthalmology.* 1984;91(2):122-30.
43. Fitzpatrick R.E. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol Surg.* 1999;25(3):224-32.
44. Shah V.V., Aldahan A.S., Mlacker S., Alsaidan M., Samarkandy S., Nouri K. 5-Fluorouracil in the treatment of keloids and hypertrophic scars: a comprehensive review of the literature. *Dermatol Ther. (Heidelb)* 2016;6(2):169-83. doi: 10.1007/s13555-016-0118-5.

REFERENCES

1. Grishenkova LN, Gorbachev FA, Anishchenko SL, Kuzmichev VA, Savrasova NA, Merkulova EP. *Fractures of the bones of the middle zone of the face: forensic medical examination.* Minsk: Higher School; 2015. (in Russian)
2. Bayat A, McGrouther DA, Ferguson MW. Skin scarring. *Br Med J.* 2003;326(7380):88-92. doi: 10.1136/bmj.326.7380.88
3. Stenko AG, Talibova AM, Kruglova LS, Korchazhkina NB. The use of a conjugate of hyaluronidase for the prevention and treatment of cicatricial deformations. *Kremlin Medicine Journal. Russian Journal.* 2018;(1):114-9. (in Russian)
4. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatol Surg.* 2017;1:3-18. doi: 10.1097/DSS.0000000000000819
5. Maksimova NV, Lyundup AV, Lubimov RO, Melnichenko GA, Nikolenko VN. Pathophysiological aspects of wound healing in health and in diabetic foot. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2014;(11-12):110-7. (in Russian)
6. Zhidkova YuYu, Penevskaya NA, Stepanova EF. Prerequisites for improving the pharmacoprophyllaxis of hypertrophic and keloid scars. *Scientific Statements of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2012:1-12. (in Russian)
7. Schastlivtsev IV, Lobastov KV, Tsaplin SN, Mkrtychev DS. Modern view of the hemostasis system: cell theory. *Medical Advice. Russian Journal.* 2019;(16):72-7. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-72-77. (in Russian)
8. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med.* 2011;17(1-2):113-25. doi: 10.2119/molmed.2009.00153
9. Lee HJ, Jang YJ. Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):711. doi: 10.3390/ijms19030711
10. Kruglova LS, Techieva SG, Stenko AG, Shmatova AA. Modern view of innovative methods of treatment of pathological cicatricial deformities. *Clinical Dermatology and Venereology. Russian Journal.* 2014;(5):105-17. (in Russian)
11. Ozerskaya OS. Skin scars. *Experimental and Clinical Dermatocosmetology. Russian Journal.* 2004;(4):50-8. (in Russian)
12. Podlyashuk EL, Head VP. Bucky therapy in dermatocosmetology. *Radiology and Practice. Russian Journal.* 2009;(4):26-30. (in Russian)
13. Kurganskaya IG. *Complex correction of pathological skin scars.* Dis. St.Petersburg; 2011. (in Russian)
14. Stepankina ES, Barmin EV, Stepankin SN, Trofimov EI. Causes and pathogenesis of the formation of pathological skin scars (literature review). *Herald of Restorative Medicine. Russian Journal.* 2017;(1):103-10. (in Russian)
15. Bock O, Schmid-Ott G, Malewski P, Mrowietz U. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Arch Dermatol.* 2006;297(10):433-8. doi: 10.1007/s00403-006-0651-7.
16. Stenko AG, Shchukina EV, Shmatova AA, Shuginina OI, Zhukova OV, Techieva SG. Conservative treatment of patients with cicatricial changes in the skin by electrode pharmacophoresis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2014;17(1):58-61. (in Russian)
17. Ogawa R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3):606. doi: 10.3390/ijms18030606
18. Klyuchareva SV, Nechaeva OS, Kurgan IG. Pathological scars in the practice of a dermatocosmetologist: new possibilities of therapy with Egallohit (Galaderm). *Bulletin of Aesthetic Medicine. Russian Journal.* 2009;(2):41-9. (in Russian)
19. Kozlov VA, Mushkovskaya SS, Konovalskaya SB. Keloid scars. Difficulties in diagnosis and treatment. *Clinical Dentistry. Russian Journal.* 2015;(1):28-30. (in Russian)
20. Guller AE, Shekhter AB. Clinical type and histological structure of cutaneous scars as predictive factors of therapeutic outcome. *Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. Russian Journal.* 2007;(4):19-31. (in Russian)
21. Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN. Keloid or hypertrophic scar: the controversy: review of the literature. *Ann Plastic Surg.* 2005;54(6):676-80.
22. Ozerskaya OS. *Skin scars and their dermatocosmetological correction.* St.Petersburg: Art of Russia; 2007:57-74. (in Russian)
23. Baitinger VF, Paityan KG. Morphologic and functional characteristics of pathological skin scars: state of the art. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery. Russian Journal.* 2013;(1):28-34. (in Russian)
24. Del Toro D, Dedhia R, Tollefson TT. Advances in scar management: prevention and management of hypertrophic scars and keloids. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;24(4):322-9. doi: 10.1097/MOO.0000000000000268
25. Zabnenkova OV. Clinical experience in the correction of hypertrophic, keloid and atrophic scars. *Doctor. Russian Journal.* 2007;(2):32-4. (in Russian)
26. Felipe BR, Cleyton DS, Jayme AFJ. Update on hypertrophic scar treatment. *Clinics.* 2014;69(8):565-73. doi: 10.6061/clinics/2014(08)11.
27. Rakhmatulina MR, Karamova AE, Saitburkhanov RR. Federal clinical guidelines for the management of patients with keloid and hypertrophic scars. Moscow: Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists; 2015. (in Russian)
28. Arndt KA, ed. *Correction of scars.* Transl. from Engl. Moscow: Practical Medicine (Red Elsevier); 2009. (in Russian)
29. Alster TS, Nanni CA. Pulsed dye laser treatment of hypertrophic burn scars. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998;102(6):2190-5.
30. Tanzi EL, Alster TS. Laser treatment of scars. *Skin Ther Lett.* 2004;9(1):4-7.
31. Har-Shai Y, Amar M, Sabo E. Intralesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111(6):1841-52.
32. Karpova TN, Ponomarenko GN, Samtsov AV. Electro- and ultraphonophoresis collagenase for correction of dermal scars. *Bulleten of the Russian Military Medical Academy.* 2009;(1):89-94. (in Russian)
33. Gold MH, McGuire M, Mustoe TA, Pusic A, Sachdev M, Wai-bel J, Murcia C; International Advisory Panel on Scar Management. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2 – algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatol Surg.* 2014;40(8):825-31. doi: 10.1111/dsu.0000000000000050
34. Vertieva EYu, Olisova OYu, Kochergin NG, Pinson IYa. Review of pathogenetic mechanisms and methods of scar correction. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2015;18(1):51-7. (in Russian)
35. Sun P, Lu X, Zhang H, Hu Z. The efficacy of drug injection in the treatment of pathological scar: A network meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2019. doi: 10.1007/s00266-019-01570-8.

36. Xu SJ, Teng JY, Xie J, Shen MQ, Chen DM. Comparison of the mechanisms of intralesional steroid, interferon or verapamil injection in the treatment of proliferative scars. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*. 2009;25(1):37-40.
37. Voronkov AV, Stepanova EF, Zhidkova YuYu, Gamzeleva OYu. Modern approaches to pharmacological correction of pathological scars. *Basic Research. Russian Journal*. 2014;3(2):301-8. (in Russian)
38. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatol Surg*. 2017;43(Suppl 1):S3-18. doi: 10.1097/DSS.0000000000000819
39. Robles DT, Moore E, Draznin M, Berg D. Keloids: pathophysiology and management. *Dermatol Online J*. 2007;13(3):9.
40. Nanda S, Reddy BS. Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids. *Dermatol Surg*. 2004;30(1):54-7.
41. Liu W, Wu X, Gao Z, Song N. Remodelling of keloid tissue into normal-looking skin. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(12):1553-4.
42. Blumenkranz M, Hernandez E, Ophir A, Norton EW. 5-fluorouracil: new applications in complicated retinal detachment for an established antimetabolite. *Ophthalmology*. 1984;91(2):122-30.
43. Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol Surg*. 1999;25(3):224-32.
44. Shah VV, Aldahan AS, Mlacker S, Alsaidan M, Samarkandy S, Nouri K. 5-Fluorouracil in the treatment of keloids and hypertrophic scars: a comprehensive review of the literature. *Dermatol Ther. (Heidelb)* 2016;6(2):169-83. doi: 10.1007/s13555-016-0118-5
-