

© **О. С. Воловар, О. О. Астапенко, Н. М. Литовченко, Р. С. Паливода**

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

e-mail: osvolar@ukr.net

## Післяопераційні рубці на шкірі. Огляд літератури

### ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції/Received:  
20.08.2023 р.

**Ключові слова:** рубцева тканина; сполучна тканина; загоєння ран шкіри; колагенові волокна.

### АНОТАЦІЯ

**Резюме.** Лікування післяопераційного рубця тісно пов'язане з етапами загоєння рани. Ведення пацієнта із плановою операцією починається з ретельного збору анамнезу, під час якого його інформують про особисті та клінічні показники, на які неможливо вплинути, наприклад, вік, етнічне походження, наявність супутніх захворювань.

**Мета дослідження** – провести аналіз та узагальнення літературних джерел із вивченням сучасних відомостей про етіологічні та патофізіологічні аспекти утворення рубцевої тканини.

**Матеріали і методи.** У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Пошук наукової інформації щодо дослідної медичної тематики проводили у базах даних пошукових систем.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Утворення рубцевої тканини є фізіологічною реакцією на травму тканин й охоплює широкий спектр – від нормотрофічних рубців до атрофічних, гіпертрофічних і келоїдних. Порушення цілісності шкіри змінює клітинне середовище та може впливати на процеси каскаду загоєння ран. Коли цілісність шкіри відновлюється, механічні сили можуть впливати на ремоделювання шкіри, що призводить до ускладненого та тривалого відновлення. Механізми, за допомогою яких відбуваються ці процеси в нормальній шкірі під час загоєння ран, залишаються повністю не вивченими. При загоєнні ран може відбуватися як надмірний фіброз та патологічне рубцювання, так і сповільнене загоєння ран, що клінічно характеризується хронічними виразками, які не загоюються. Обидва варіанти аномального загоєння та відновлення ран становлять значну проблему для лікарів-хірургів. Утворення надмірного об'єму рубцевої тканини, спричинене патологічно надлишковим відкладенням колагену, є проблемою, відомою усім хірургам. Ускладнення при загоєнні ран, такі, як утворення гіпертрофічних рубців та келоїдів, можуть призвести до естетично неприйняттого результату, втрати функції, обмеження руху та/або росту тканин і несприятливих психологічних наслідків. Розвиток рубців – це тривалий процес, де формування та дозрівання рубцевої тканини може тривати декілька років. Тому і лікування часто є тривалим і вимагає комплексного підходу.

**Висновки.** Завдяки глибокому розумінню фізіології загоєння ран і фізико-хімічних принципів утворення рубців, медична наука сприяє розробці нових стратегій лікування та профілактики патологічних рубців. Важливо бути максимально обізнаними у питанні утворення рубцевої тканини. Це дасть змогу планувати будь-яке хірургічне втручання таким чином, щоби мінімізувати або уникнути можливих ускладнень в післяопераційному періоді.

**Вступ.** Лікування післяопераційного рубця тісно пов'язане з етапами загоєння рани. Ведення пацієнта з плановою операцією починається з ретельного збору анамнезу, під час якого пацієнта інформують про особисті та клінічні показники, на які неможливо вплинути, наприклад, вік, етнічне походження, наявність супутніх захворювань. У профілактиці рубців фактори, на які може вплинути хірург – напрямок та дизайн розрізу шкіри, натяг рани, техніка закриття рани. Традиційні розрізи найчастіше збігаються з лініями розслабленого натягу шкіри, але такі лінії відсутні в ділянках із високим поверхневим натягом. Якщо розрізів у таких ділянках неможливо уникнути, пацієнта необхідно повідомити про це заздалегідь [1].

Лікування хірургічної рани не закінчується після зняття швів. Необхідно продовжувати лікування та спостереження за післяопераційною раною протягом одного року. Участь пацієнта має першочергове значення для отримання оптимального результату. Під час післяопераційних візитів лікар може виявити ознаки гіпертрофії рубця. Такі візити мають подвійну мету: продовжити навчання пацієнта та надати належний догляд за післяопераційною раною [1, 2].

Загальну модель загоєння ран можна розділити на три основні етапи: запалення, проліферацію та ремоделювання. Запалення починається з порушення цілісності капілярних кровоносних судин й індукції гемостатичного каскаду. Витік внутрішньосудинного вмісту утворює фібринові згустки, які складаються з фібринової сітки та тромбоцитів. Цей тимчасовий позаклітинний матрикс у рані прокладає шлях для міграції різних клітин, які беруть участь у процесі загоєння рани [1].

Другою стадією загоєння рани є проліферація, яка починається приблизно на 4–5 день з міграції фібробластів у матрикс рани. Через 2–4 тижні фібробласти максимально активізуються і замінюють фібрин більш міцною матрицею колагенових волокон. У зрілій рані початкова мережа еластичних волокон більше не спостерігається, що пояснює щільність і відсутність еластичності рубцевої тканини [1, 3]. Іншим важливим аспектом проліферативної фази є внутрішня епітелізація кератиноцитів від краю рани. Звуження рани починається приблизно на 10–12 день, але цей час може змінюватись залежно від тяжкості рани та загального стану пацієнта [4].

Третім й останнім етапом загоєння рани є фаза ремоделювання, яка зазвичай починається через 2–3 тижні після ушкодження тканин. Під час цієї стадії зменшується кількість фібробластів, відбувається оклюзія кровоносних судин і «затвердіння» колагенових волокон. Безперервне формування та деградація колагену має ефект ремоделювання зрілої матриці рани протягом приблизно 6 місяців після травми [3, 4].

Розуміючи ці три основні етапи, процеси загоєння ран можна оптимізувати. Фактори, на які можна вплинути з метою профілактики утворення патологічного рубця, включають дизайн розрізу, атравматичну обробку м'яких тканин, гемостаз, асептичні методи та підходи до зменшення напруги в рані як у короткі терміни, так і в довгостроковому післяопераційному періоді [1, 5].

**Метою дослідження** було провести аналіз та узагальнення літературних джерел із вивченням сучасних відомостей про етіологічні та патофізіологічні аспекти утворення рубцевої тканини.

**Матеріали і методи.** У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Пошук наукової інформації щодо дослідної медичної тематики проводили в базах даних пошукових систем.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Виділяють чотири різновиди рубців: нормотрофічні, гіпертрофічні, атрофічні, келоїдні [6].

Нормотрофічні рубці – найбільш прийнятний вид рубцевої тканини, який прагнуть отримати при лікуванні ран. Нормотрофічним прийнято називати рубець, який має гладку і рівну поверхню, знаходиться на одному рівні з інтактною шкірою, за кольором максимально наближений до кольору прилеглих тканин, не призводить до деформації навколишніх тканин. Нормотрофічна рубцева тканина характеризується впорядкованим розташуванням пучків колагенових волокон помірної товщини, орієнтованих паралельно до поверхні епідермісу. Зазвичай, такий вид рубцевої тканини не потребує додаткового хірургічного або терапевтичного лікування [7].

Атрофічні рубці зазвичай виникають як наслідок запального процесу і можуть бути результатом процесу підвищеного колагенолізу або пригнічення синтезу колагену та атрофії шкіри. Вони, як правило, виникають після ушкоджень шкіри, таких, як акне, вітряна віспа або травма [8, 9].

Атрофічні рубці знаходяться нижче від рівня прилеглої інтактної шкіри, створюючи ефект западання тканин. Враховуючи, що акне є поширеним захворюванням, вони найчастіше призводять до появи атрофічних рубців. Також прикладом атрофічних рубців є розтяжки або стрії, які можуть виникати внаслідок системного надлишку стероїдів, хвороби Кушинга або променевої терапії [9, 10].

Гіпертрофічні рубці є основною формою надмірного утворення рубцевої тканини, які зазвичай викликані хірургічними процедурами, травмами, радіаційним впливом та опіками. Процеси синтезу та деградації колагенових волокон визначають об'єм сформованої рубцевої тканини. Коли рана досягає зрілості, позаклітинні цитокіни змінюються для припинення подальшого синтезу та деградації колагену. Однак низка генетичних факторів і факторів навколишнього середовища можуть перешкоджати цьому сигналу «стоп», а відсутність негативного зворотного зв'язку може призвести до постійного виробництва колагенових волокон у рані. Клінічно ця реакція спостерігається як гіпертрофічний рубець [1, 11].

Гіпертрофічний рубець характеризується тим, що його поверхня піднята по відношенню до інтактної шкіри. Якщо операційна рана піддалася надмірному натягу, то рубець може бути широким. Однак збільшене відкладення колагену не відбувається поза межами операційної рани [12].

Клінічно гіпертрофічні рубці часто мають червоний колір і збільшуються протягом перших 3–6 місяців після отримання травми. Більшість гіпертрофічних рубців починає наблизатися в кольорі до нормальної шкіри та зменшуватися в розмірі приблизно через 6 місяців, і цей процес може тривати до 2-х років, але об'єм колагенових волокон все одно залишається більшим, ніж при нормотрофічному рубцюванні [13]. Масивні гіпертрофічні рубці можуть викликати больові відчуття та свербіж. Останній симптом часто можна ліквідувати за допомогою приймання антигістамінних препаратів [14].

Доведено, що гелі та креми на основі силіконової олії є ефективними у профілактиці утворення гіпертрофічних рубців за рахунок підвищення рівня гідратації та місцевої температури шкіри під оклюзійною мембраною [15–17]. Пацієнтам, які мають схильність до утворення гіпертрофічного рубця, силіконові гелі пов'язки необхідно накладати вже через два тижні після операції [18].

Стероїдні ін'єкції у рубцеву тканину частіше використовують для лікування келоїдів, але вони також продемонстрували ефективність при лікуванні гіпертрофічних рубців. Як і у випадку з келоїдами, стероїдні препарати вводять безпосередньо у рубцеву тканину. Стероїд пригнічує експресію генів, пов'язаних із синтезом колагену, що зменшує вироблення колагену та збільшує його деструкцію [19, 20].

Келоїди – це розростання фіброзної тканини, що характеризується надмірним відкладенням компонентів позаклітинного матриксу під час регенерації рани. Незважаючи на те, що келоїди спостерігаються в усіх популяціях, найвища поширеність спостерігається у людей негроїдної раси, з приблизною частотою 4–16 % [21–23]. Ці новоутворення являють собою найбільш стійку форму патологічного загоєння рани, представляючи підняті тверді фіброзні ущільнення, які виходять за межі первинної травми [23]. В літературі виділяють кілька етіологічних факторів: генетичний та гормональний [24]. Підвищений натяг рани також пов'язують з утворенням келоїдів, хоча на анатомічних ділянках з обмеженим натягом, таких, як мочка вуха, також часто формуються келоїдні рубці [25].

Патогенетичні аспекти утворення келоїдних рубців повністю не вивчені. Ймовірно, однією із причин є порушення регуляції складних запальних шляхів [26, 27]. Фібробласти та запальні клітини можуть стимулювати утворення келоїдів через порушення регуляції нормального обміну колагену. Келоїди характеризуються підвищеним співвідношенням відкладень колагену I типу до колагену III типу в безсистемній формі зі збільшенням швидкості проліферації фібробластів і підвищеною чутливістю до факторів росту [27, 28]. Натяг м'яких тканин також відіграє суттєву роль у формуванні рубцевої тканини, оскільки механічна напруга є рушійною силою для активності фібробластів й утворення колагену.

Також існує гіпотеза, що ушкодження шкіри викликає імунну відповідь на продукти виділення сальних залоз, що призводить до вивільнення цитокінів, стимулює інфільтрацію опасистих клітин і активність фібробластів [28].

Келоїди призводять до значних функціональних та косметичних порушень. Свербіж та больові відчуття – часті симптоми у пацієнтів із келоїдними рубцями [29]. Крім того, вони можуть створювати натяг у прилеглих тканинах і викликати обмеження нормального руху

певних ділянок тіла. Психосоціальні наслідки розвитку келоїдних рубців були неодноразово продемонстровані. На жаль, келоїди не регресують і часто не піддаються лікуванню [30, 31].

Сучасні варіанти лікування келоїдних рубців включають місцеву терапію, хірургічні втручання, променеви та лазерну терапію [32–34]. Хірургічне видалення келоїдів часто поєднують із медикаментозною терапією. Кортикостероїди, що вводяться всередину рубцевої тканини, являються основою лікування. До інших медикаментозних методів впливу на келоїди відносять ін'єкційні препарати: «Блеоміцин», «5-фторурацил», «Ботулотоксин» типу А, «Верапаміл», «Авотермін», ІЛ-10, манозо-6-фосфат та інсулін [34].

У лікуванні келоїдних рубців використовують променеви терапію, імпульсний лазер, кріотерапію та тиснучі пов'язки, а також силіконові пластрі та місцеві креми з вітаміном Е [35].

**Висновки.** Завдяки глибшому розумінню фізіології загоєння ран і фізико-хімічних принципів утворення рубців, медична наука сприяє розробці нових стратегій лікування та профілактики патологічних рубців. Важливо бути максимально обізнаними у питанні утворення рубцевої тканини. Це дасть змогу планувати будь-яке хірургічне втручання таким чином, щоби мінімізувати або уникнути можливі ускладнення в післяопераційному періоді.

©O. S. Volovar, O. O. Astapenko, N. M. Lytovchenko, R. S. Palyvoda

O. Bogomolets National Medical University

## Postoperative scars on the skin. Literature review

**Summary.** The treatment of the postoperative scar is closely related to the stages of wound healing. Management of a patient with elective surgery begins with a thorough history taking, during which he is informed about personal and clinical indicators that cannot be influenced, for example, age, ethnic origin, presence of co-morbidities.

**The aim of the study** – to analyse and summarise the literature with the study of current information on the etiological and pathophysiological aspects of scar tissue formation.

**Materials and Methods.** Analytical and bibliosemantic methods were used in the research. The search for scientific information on research medical subjects was carried out in the databases of search engines.

**Results and Discussion.** The formation of scar tissue is a physiological response to tissue injury and covers a wide range from normotrophic scars to atrophic, hypertrophic and keloid scars. Disruption of skin integrity changes the cellular environment and can affect the wound healing cascade. When skin integrity is restored, mechanical forces can affect skin remodelling, leading to a more difficult and prolonged recovery. The mechanisms by which these processes occur in normal skin during wound healing remain poorly understood. Excessive fibrosis and pathological scarring can occur during wound healing, as well as slow wound healing, which is clinically characterised by chronic ulcers that do not heal. Both variants of abnormal wound healing and repair pose a significant challenge to surgeons. The formation of excessive scar tissue caused by pathologically excessive collagen deposition is a problem known to all surgeons. Complications in wound healing, such as the formation of hypertrophic scars and keloids, can lead to an aesthetically unacceptable result, loss of function, restriction of movement and/or tissue growth, and adverse psychological consequences. The development of scars is a long process, where the formation and maturation of scar tissue can take several years. Therefore, treatment is often lengthy and requires a comprehensive approach.

**Conclusions.** Thanks to a deeper understanding of the physiology of wound healing and the physicochemical principles of scar formation, medical science is helping to develop new strategies for the treatment and prevention of pathological scars. It is important to be as knowledgeable as possible about scar tissue formation. This will make it possible to plan any surgical intervention in such a way as to minimise or avoid possible complications in the postoperative period.

**Key words:** scar tissue; connective tissue; skin wound healing; collagen fibers.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Son D. Overview of surgical scar prevention and management / D. Son, A. Harijan // *J. Korean Med. Sci.* – 2014. – No. 29 (6). – P. 751–757. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.6.751.
2. Ferguson M. W. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention / M. W. Ferguson, S. O'Kane // *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.* – 2004. – No. 359.(1445). – P. 839–850. DOI: 10.1098/rstb.2004.1475.
3. Almine J. F. Elastin signaling in wound repair / J. F. Almine, S. G. Wise, A. S. Weiss // *Birth Defects Res. C Embryo Today.* – 2012. – No. 96. – P. 248–257. DOI: 10.1002/bdrc.21016.
4. A skin fixation method for decreasing the influence of wound contraction on wound healing in a rat model / S. H. Bae, Y. C. Bae, S. B. Nam, S. J. Choi // *Arch. Plast. Surg.* – 2012. – No. 39. – P. 457–462. DOI: 10.5999/aps.2012.39.5.457.
5. Larson B. J. Scarless fetal wound healing: a basic science review / B. J. Larson, M. T. Longaker, H. P. Lorenz // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2010. – No. 126. – P. 1172–1180. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181eae781.
6. Аветіков Д. С. Рубці шкіри голови та шиї – сучасний погляд на проблему диференційної діагностики і лікування / Д. С. Аветіков, О. П. Буханченко // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії.* – 2013. – № 2 (42). – С. 22–26.
7. Hom D. B. Facial Scar Management / D. B. Hom // *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* – 2017. – No. 25 (1). – P. 9–10. DOI: 10.1016/j.fsc.2016.10.001.
8. González N. Update on the Treatment of Scars / N. González, D. J. Goldberg // *J. Drugs Dermatol.* – 2019. – No. 18 (6). – P. 550–555.
9. Mustoe T. A. International Scar Classification in 2019. Textbook on Scar Management: State of the Art Management and Emerging Technologies / T. A. Mustoe // *Cham (CH): Springer [Internet].* – 2020. DOI: 10.1007/978-3-030-44766-3\_9.
10. Update on scar management: guidelines for treating Asian patients / S. Kim, T. H. Choi, W. Liu [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2013. – No. 132. – P. 1580–1589. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182a8070c.
11. Wound Healing: A Cellular Perspective / M. Rodrigues, N. Kolaric, C. A. Bonham, G. C. Gurtner // *Physiol. Rev.* – 2019. – No. 99 (1). – P. 665–706. DOI: 10.1152/physrev.00067.2017.
12. Brissett A. E. Scar contractures, hypertrophic scars, and keloids / A. E. Brissett, D. A. Sherris // *Facial Plast. Surg.* – 2001. – No. 17 (4). – P. 263–272. DOI: 10.1055/s-2001-18827.
13. Keloids: current concepts of pathogenesis (review) / G. M. Bran, U. R. Goessler, K. Hormann [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2009. – No. 24. – P. 283–293. DOI: 10.3892/ijmm\_00000231.
14. Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar, and normal skin: an objective histopathological analysis / P. D. Verhaegen, P. P. Van Zuijlen, N. M. Pennings [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2009. – No. 17. – P. 649–656. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2009.00533.x.
15. Juckett G. Management of keloids and hypertrophic scars / G. Juckett, H. Hartman-Adams // *Am. Fam. Physician.* – 2009. – No. 80. – P. 253–260.
16. Hydration, not silicone, modulates the effects of keratinocytes on fibroblasts / C. C. Chang, Y. F. Kuo, H. C. Chiu [et al.] // *J. Surg. Res.* – 1995. – No. 59. – P. 705–711. DOI: 10.1006/jsre.1995.1227.
17. Borgognoni L. Biological effects of silicone gel sheeting / L. Borgognoni // *Wound Repair Regen.* – 2002. – No. 10. – P. 118–121. DOI: 10.1046/j.1524-475x.2002.00205.x.
18. Sawada Y. Treatment of scars and keloids with a cream containing silicone oil / Y. Sawada, K. Sone // *Br. J. Plast. Surg.* – 1990. – No. 43. – P. 683–688. DOI: 10.1016/0007-1226(90)90189-7.
19. Tang Y. W. Intra- and postoperative steroid injections for keloids and hypertrophic scars / Y. W. Tang // *Br. J. Plast. Surg.* – 1992. – No. 45. – P. 371–373. DOI: 10.1016/0007-1226(92)90007-k.
20. A primary protocol for the management of ear keloids: results of excision combined with intraoperative and postoperative steroid injections / D. J. Rosen, M. K. Patel, K. Freeman, P. R. Weiss // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2007. – No. 120. – P. 1395–1400. DOI: 10.1097/01.prs.0000279373.25099.2a.
21. Keloid treatments: an evidence-based systematic review of recent advances / L. A. Walsh, E. Wu, D. Pontes [et al.] // *Syst. Rev.* – 2023. – No. 12 (1). – P. 42. DOI: 10.1186/s13643-023-02192-7.
22. Robles D. T. Abnormal wound healing: keloids / D. T. Robles, D. Berg // *Clin. Dermatol.* – 2007. – No. 25 (1). – P. 26–32. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2006.09.009.
23. The Latest Strategy for Keloid and Hypertrophic Scar Prevention and Treatment: The Nippon Medical School (NMS) Protocol / R. Ogawa, T. Dohi, M. Tosa [et al.] // *J. Nippon. Med. Sch.* – 2021. – No. 88 (1). – P. 2–9. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2021\_88-106.
24. English R. S. Keloids and hypertrophic scars / R. S. English, P. D. Shenefelt // *Dermatol. Surg.* – 1999. – No. 25. – P. 8. DOI: 10.1046/j.1524-4725.1999.98257.x.
25. Nemeth A. J. Keloids and hypertrophic scars / A. J. Nemeth // *J. Dermatol. Surg. Oncol.* – 1993. – No. 19 (8). – P. 738–746. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1993.tb00418.x.
26. Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis / R. Ogawa // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – No. 18 (3). – P. 606. DOI: 10.3390/ijms18030606.
27. Berman B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment / B. Berman, A. Maderal, B. Raphael // *Dermatol. Surg.* – 2017. – No. 43 (1). – P. 3–18. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000819.
28. Keloid pathogenesis and treatment / A. Al-Attar, S. Mess, J. M. Thomassen [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2006. – No. 117 (1). – P. 286–300. DOI: 10.1097/01.prs.0000195073.73580.46.
29. Pruritus, pain, and small nerve fiber function in keloids: a controlled study / S. S. Lee, G. Yosipovitch, Y. H. Chan, C. L. Goh // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2004. – No. 51 (6). – P. 1002–1006. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.07.054.
30. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring / O. Bock, G. Schmid-Ott, P. Malewski, U. Mrowietz // *Arch. Dermatol. Res.* – 2006. – No. 297 (10). – P. 433–438. DOI: 10.1007/s00403-006-0651-7.
31. DLQI scores in patients with keloids and hypertrophic scars: a prospective case control study / D. D. Balci, T. Inandi, C. A. Dogramaci, E. Celik // *Journal*

der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2009. – No. 7 (8). – P. 688–691.

32. Tziotziou C. Cutaneous scarring: pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics: part II. Strategies to reduce scar formation after dermatologic procedures / C. Tziotziou, C. Profyris, J. Sterling // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2012. – No. 66 (1). – P. 13–24. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.08.035.

33. Comparative efficacy and safety of common therapies in keloids and hypertrophic scars: a systematic review

and meta-analysis / Y. Bao, S. Xu, Z. Pan [et al.] // *Aesthet. Plast. Surg.* – 2020. – No. 44 (1). – P. 207–218.

DOI: 10.1007/s00266-019-01518-y.

34. Betarbet U. Keloids: a review of etiology, prevention, and treatment / U. Betarbet, T. W. Blalock // *J. Clin. Aesthetic. Dermatol.* – 2020. – No. 13 (2). – P. 33–43.

35. Comparative efficacy and safety of common therapies in keloids and hypertrophic scars: a systematic review and meta-analysis / Y. Bao, S. Xu, Z. Pan [et al.] // *Aesthet. Plast. Surg.* – 2020. – No. 44 (1). – P. 207–218.

DOI: 10.1007/s00266-019-01518-y.

## REFERENCES

1. Son, D., & Harijan, A. (2014). Overview of surgical scar prevention and management. *J. Korean Med. Sci.*, 29(6), 751-757. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.6.751.

2. Ferguson, M.W., & O'Kane, S. (2004). Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.*, 359(1445), 839-850. DOI: 10.1098/rstb.2004.1475.

3. Almine, J.F., Wise, S.G., & Weiss, A.S. (2012). Elastin signaling in wound repair. *Birth Defects Res. C Embryo Today*, 96, 248-257. DOI: 10.1002/bdrc.21016.

4. Bae, S.H., Bae, Y.C., Nam, S.B., & Choi, S.J. (2012). A skin fixation method for decreasing the influence of wound contraction on wound healing in a rat model. *Arch. Plast. Surg.*, 39, 457-462. DOI: 10.5999/aps.2012.39.5.457.

5. Larson, B.J., Longaker, M.T., & Lorenz, H.P. (2010). Scarless fetal wound healing: a basic science review. *Plast. Reconstr. Surg.*, 126, 1172-1180. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181eae781.

6. Avetnikov, D. S., & Bukhanchenko, O. P. (2013). Rubtsi shkiry holovy ta shyi – suchasnyi pohliad na problemu dyferentsiinoi diahnozyky i likuvannya [Scalp and neck scars - a modern view of the problem of differential diagnosis and treatment]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii – Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 2(42), 22-26 [in Ukrainian].

7. Hom, D.B. (2017). Facial Scar Management. *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.*, 25(1), 9-10. DOI: 10.1016/j.fsc.2016.10.001.

8. González, N., & Goldberg, D.J. (2019). Update on the Treatment of Scars. *J. Drugs Dermatol.*, 18(6), 550-555.

9. Mustoe, T.A. (2020). International Scar Classification in 2019. *Cham (CH): Springer*, 9, 36. DOI: 10.1007/978-3-030-44766-3\_9.

10. Kim, S., Choi, T.H., Liu, W., Ogawa, R., & Mustoe, T.A. (2013). Update on scar management: guidelines for treating Asian patients. *Plast. Reconstr. Surg.*, 132, 1580-1589. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182a8070c.

11. Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C.A., & Gurtner, G.C. (2019). Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol. Rev.*, 99(1), 665-706. DOI: 10.1152/physrev.00067.2017.

12. Brissett, A.E., & Sherris, D.A. (2019). Scar contractures, hypertrophic scars, and keloids. *Facial Plast. Surg.*, 17(4), 263-272. DOI: 10.1055/s-2001-18827.

13. Bran, G.M., Goessler, U.R., Hormann, K., Riedel, F., & Sadick, H. (2009). Keloids: current concepts of pathogenesis (review). *Int. J. Mol. Med.*, 24, 283-293. DOI: 10.3892/ijmm.00000231.

14. Verhaegen, P.D., van Zuijlen, P.P., Pennings, N.M., van Marle, J., Niessen, F.B., van der Horst, C.M., & Middelkoop, E. (2009). Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar, and normal skin: an objective histopathological analysis. *Wound Repair Regen.*, 17, 649-56. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2009.00533.x.

15. Juckett, G., & Hartman-Adams, H. (2009). Management of keloids and hypertrophic scars. *Am. Fam. Physician*, 80, 253-260.

16. Chang, C.C., Kuo, Y.F., Chiu, H.C., Lee, J.L., Wong, T.W., & Jee, S.H. (1995). Hydration, not silicone, modulates the effects of keratinocytes on fibroblasts. *J. Surg. Res.*, 59, 705-711. DOI: 10.1006/jsre.1995.1227.

17. Borgognoni, L. (2002). Biological effects of silicone gel sheeting. *Wound Repair Regen*, 10, 118-121. DOI: 10.1046/j.1524-475x.2002.00205.x.

18. Sawada, Y., & Sone, K. (1990). Treatment of scars and keloids with a cream containing silicone oil. *Br. J. Plast. Surg.*, 43, 683-688. DOI: 10.1016/0007-1226(90)90189-7.

19. Tang, Y.W. (1992). Intra- and postoperative steroid injections for keloids and hypertrophic scars. *Br. J. Plast. Surg.*, 45, 371-373. DOI: 10.1016/0007-1226(92)90007-k.

20. Rosen, D.J., Patel, M.K., Freeman, K., & Weiss, P.R. (2007). A primary protocol for the management of ear keloids: results of excision combined with intraoperative and postoperative steroid injections. *Plast. Reconstr. Surg.*, 120, 1395-1400. DOI: 10.1097/01.prs.0000279373.25099.2a.

21. Walsh, L.A., Wu, E., Pontes, D., Kwan, K.R., Poondru, S., Miller, C.H., & Kundu, R.V. (2023). Keloid treatments: an evidence-based systematic review of recent advances. *Syst. Rev.*, 12(1), 42. DOI: 10.1186/s13643-023-02192-7.

22. Robles, D.T., & Berg, D. (2007). Abnormal wound healing: keloids. *Clin. Dermatol.*, 25(1), 26-32. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2006.09.009.

23. Ogawa, R., Dohi, T., Tosa, M., Aoki, M., & Akaishi, S. (2021). The Latest Strategy for Keloid and Hypertrophic Scar Prevention and Treatment: The Nippon Medical School (NMS) Protocol. *J. Nippon. Med. Sch.*, 88(1), 2-9. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2021\_88-106.

24. English, R.S., & Shenefelt, P.D. (1999). Keloids and hypertrophic scars. *Dermatol. Surg.*, 25, 8. DOI: 10.1046/j.1524-4725.1999.98257.x.

25. Nemeth, A.J. (1993). Keloids and hypertrophic scars. *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 19(8), 738-746. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1993.tb00418.x.

26. Ogawa, R. (2017). Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *Int. J. Mol. Sci.*, 18(3), 606. DOI: 10.3390/ijms18030606.
27. Berman, B., Maderal, A., & Raphael, B. (2017). Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatol. Surg.*, 43(1), 3-18. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000819.
28. Al-Attar, A., Mess, S., Thomassen, J.M., Kauffman, C.L., & Davison, S. P. (2006). Keloid pathogenesis and treatment. *Plast. Reconstr. Surg.*, 117(1), 286-300. DOI: 10.1097/01.prs.0000195073.73580.46.
29. Lee, S.S., Yosipovitch, G., Chan, Y.H., & Goh, C.L. (2004). Pruritus, pain, and small nerve fiber function in keloids: a controlled study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 51(6), 1002-1006. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.07.054.
30. Bock, O., Schmid-Ott, G., Malewski, P., & Mrowietz, U. (2006). Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Arch. Dermatol. Res.*, 97(10), 433-438. DOI: 10.1007/s00403-006-0651-7.
31. Balci, D.D., Inandi, T., Dogramaci, C.A., & Celik, E. (2009). DLQI scores in patients with keloids and hypertrophic scars: a prospective case control study. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 7(8), 688-691.
32. Tziotzios, C., Profyris, C., & Sterling, J. (2012). Cutaneous scarring: pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics: part II. Strategies to reduce scar formation after dermatologic procedures. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 66(1), 1324. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.08.035.
33. Bao, Y., Xu, S., Pan, Z., Deng, J., Li, X., & Pan, F. (2020). Comparative efficacy and safety of common therapies in keloids and hypertrophic scars: a systematic review and meta-analysis. *Aesthet. Plast. Surg.*, 44(1), 207-218. DOI: 10.1007/s00266-019-01518-y.
34. Betarbet, U., & Blalock, T. W. (2020). Keloids: a review of etiology, prevention, and treatment. *J. Clin. Aesthetic Dermatol.*, 13(2), 33-43.
35. Bao, Y., Xu, S., Pan, Z., Deng, J., Li, X., & Pan, F. (2020). Comparative efficacy and safety of common therapies in keloids and hypertrophic scars: a systematic review and meta-analysis. *Aesthet. Plast. Surg.*, 44(1), 207-218. DOI: 10.1007/s00266-019-01518-y.