

ОБЗОР

Эволюция силиконовой терапии и механизм действия силикона на рубцы.

Томас А. Мустое/Thomas A. Mustoe

Поступил в редакцию: 1 июля 2007 г./принято к публикации: 17 июля 2007 г./опубликовано в интернете: 30 октября 2007 г.

© Springer Science+Business Media, LLC 2007

Краткое содержание. Препараты на силиконовой основе широко применяются для лечения гипертрофических и келоидных рубцов. В этом обзоре рассматриваются все известные препараты, приводятся доказательства их клинической эффективности в предотвращении избыточного рубцевания и коррекции уже имеющихся рубцов. Силиконовые гелевые пластины более 20 лет успешно используются для лечения рубцов. Новая лекарственная форма — силиконовый гель — наносится прямо из тюбика и образует тонкую подвижную пленку на эпителизирующейся свежей раневой поверхности или над зрелым рубцом. Результаты клинических исследований и опыт применения препарата показывают, что при эквивалентном терапевтическом эффекте силиконовый гель по сравнению с традиционными силиконовыми гелевыми пластинами является более удобным в использовании. Механизм действия силиконовых препаратов окончательно не установлен. По всей вероятности, он связан с гидратацией рогового слоя, вызванной окклюзией, и последующей цитокин-опосредованной передачей сигнала от кератиноцитов к дермальным фибробластам.

Ключевые слова: Гидратация • Гипертрофический рубец • Келоидный рубец • Окклюзия • Силиконовый гель • Силиконовые гелевые пластины.

Т. А. Мустое/Т. А. Mustoe (✉)

Отделение пластической хирургии, медицинский факультет Северо-Западного университета,
675 Норт Стрит Клер 19–250, Чикаго, Иллинойс 60611, США/675 North Street Clair 19–250,
Chicago, IL 60611, USA
e-mail: tmustoe@nmh.org

Силиконовые препараты для местного применения широко используются с целью купирования субъективных ощущений пациентов и улучшения внешнего вида гипертрофических и келоидных рубцов, а также для профилактики патологического рубцевания. За последние несколько лет появился большой выбор силиконовых средств для лечения рубцов.

Силиконовые гелевые пластины (СГП) доказали свою эффективность в лечении рубцов, однако их применение имеет ряд ограничений.

СГП не могут быть использованы на некоторых частях тела. Невозможно покрыть пластинами большие поверхности или область сустава, аппликация пластин затруднительна на лице или других участках, контуры или мобильность которых не позволяет обеспечить плотный контакт и покрытие [21]. Часто пластины прикрепляются к коже с помощью клейкой ленты. При этом пациенты отказываются применять пластины на открытых участках тела в дневное время. В этой связи вызывает беспокойство проблема соблюдения режима лечения [6]. Наконец, пластины необходимо тщательно мыть, зачастую для предотвращения таких осложнений, как появление сыпи и инфицирование.

Исследования в области разработки новых препаратов были сосредоточены на получении силиконовых продуктов, обладающих такой же эффективностью, как и СГП, пригодных для использования на различных частях тела и лучше воспринимающихся пациентами. С этой целью на рынок были выведены бренды СГП с повышенной адгезионной способностью и стойкостью покрытия, более удобные в использовании, с улучшенным профилем переносимости [21]. Одновременно были разработаны другие лекарственные формы силикона, более простые и удобные, чем пластины. Крем, содержащий силиконовое масло, и силиконовый гель в тубике позиционируются на рынке как препараты для лечения рубцов.

Силиконовые гелевые пластины

Perkins et al. [31] впервые наблюдали потенциальную пользу от применения СГП при лечении ожоговых рубцов и контрактур в начале 1980-х годов. В течение последующих нескольких лет в ряде неконтролируемых исследований было описано успешное использование СГП у пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами [24, 30, 33]. Наш исследовательский коллектив опубликовал данные первого контролируемого сравнительного исследования, демонстрирующие эффективность СГП при лечении рубцов [1, 2]. Впоследствии были представлены результаты четырех рандомизированных контролируемых исследований [6, 21, 22, 40], убедительно доказывающие эффективность применения СГП при лечении гипертрофических рубцов (таблица 1).

Другие контролируемые исследования [5, 10, 11, 15, 23] показали, что профилактическое лечение с применением СГП может эффективно предотвращать избыточное рубцевание (таблица 1). Насколько нам известно, Niessen et al. [28] сообщили только об одном контролируемом клиническом исследовании, в ходе которого не было выявлено профилактического действия СГП, предупреждающего образование гипертрофических рубцов. Причины отсутствия профилактического эффекта СГП в этом исследовании не установлены. Исследователи предположили что, возможно, лечение СГП было начато слишком рано (непосредственно после операции).

В мета-анализе 13 контролируемых исследований, опубликованных до 2001 года (включая исследование Niessen et al. [28]), было обнаружено статистически значимое влияние аппликаций СГП на снижение частоты образования гипертрофических рубцов у лиц с высоким уровнем риска патологического рубцевания, повышение эластичности рубцов и уменьшение красноты [29]. В целом, в проведенных контролируемых клинических исследованиях получены убедительные доказательства эффективности СГП в предупреждении и уменьшении избыточного рубцевания. Результаты этих исследований являются научным обоснованием широкого применения СГП при лечении рубцов.

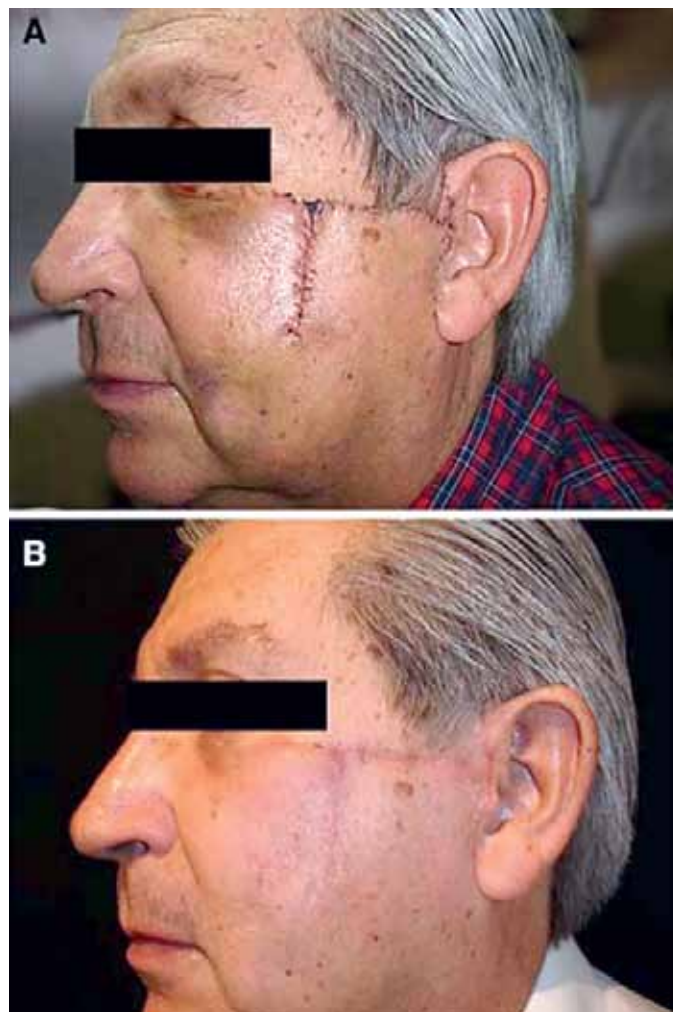


Рис. 1. Применение силиконового геля в лечении рубцов. Внешний вид раны до и после лечения. **(А)** Пациент с глубокой послеоперационной раной до лечения. **(В)** Через 2 месяца лечения гелем Дерматикс Ультра (Dermatix Ultra). Фотографии были любезно предоставлены д-ром Герреросантос, пластическим хирургом, Гвадалахара, Халиско, Мексика.

Крем, содержащий силиконовое масло

Гипотеза о том, что содержащееся в СГП силиконовое масло может обуславливать влияние СГП на состояние рубцов [33], привела к изучению эффектов, оказываемых лекарственными формами для наружного применения на образование рубцов. В одном из исследований лечение гипертрофических и келоидных рубцов кремом, содержащим 20% силиконовое масло, с наложением на обрабатываемую зону марлевой салфетки, привело лишь к небольшому улучшению состояния рубцов у 22% из 36 пациентов. В то же время лечение кремом с последующим наложением герметической водонепроницаемой пластиковой пленки сопровождалось заметным улучшением рубцов у 82% из 11 пациентов [35].

Впоследствии, в неконтролируемом исследовании, изучающем действие крема, содержащего 20% силиконовое масло, на келоидные рубцы, 15 китайским пациентам наносился крем, область поражения покрывалась самоклеящейся воздухо- и водонепроницаемой пленкой (Tegaderm: 3M, St. Paul, MN) на период не менее 12 часов в день в течение 6 месяцев [44]. Лечение сопровождалось статистически значимым снижением высоты рубцов и уменьшением симптомов.

Результаты двух описанных исследований показывают, что силиконовый крем может быть потенциально полезным при лечении рубцов. Тем не менее следует отметить, что силиконовый крем показал высокую эффективность только при применении с окклюзионной повязкой [35]. Силиконовый крем, используемый без окклюзионной повязки, оказывал на рубцы минимальное воздействие [35].

Таблица 1. Контролируемые сравнительные исследования эффективности гелевых пластин (СГП) при лечении рубцов

Исследование	Пациенты	Полученное лечение	Оценка рубца	Результат
Ahn et al. [1, 2]; проспективное, внутригрупповое сравнительное исследование	Группа исследования 1: 29 пациентов, перенесших операцию в течение последних 3 месяцев Группа исследования 2: 19 пациентов с диагностированными гипертрофическими рубцами	В группе исследования 1: СГП применялись в течение 2 месяцев; в группе исследования 2: до 7 месяцев. Контрольную группу составили необработанные рубцы, расположенные у тех же пациентов на той же или противоположной стороне тела	Объем, измеренный с помощью негативной пресс-формы; эластичность, измеренная эластомером	Объем обработанных после заживления хирургических ран рубцов, обработанных СГП, был статистически значимо меньше объема рубцов, обработанных на месте необработанных ран Лечение СГП диагностированных гипертрофических рубцов привело к статистически значимому увеличению эластичности, отсутствующему у необработанных рубцов
Srgroat et al. [40]; проспективное рандомизированное маскированное для исследователя внутригрупповое сравнительное исследование	14 пациентов с гипертрофическими рубцами после стернотомии	Сравнение эффективности СГП, применявшихся для лечения одной половины рубца, и стероидных препаратов, которые вводились внутрь другой половины рубца в течение 12 недель	Внешний вид рубцов оценивали по фотографиям; анализировалась длина, высота, ширина и изменения симптомов	Оценка предпочтений пациентов, время до улучшения симптомов и слепая оценка внешнего вида рубцов исследователем по фотографиям свидетельствовали в пользу лечения СГП по сравнению с терапией стероидами
Carney et al. [6]; проспективное рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах	42 пациента с гипертрофическими рубцами	Сравнение эффективности применения СГП Cica-Care и СГП Silastic в течение 6 месяцев. Контрольную группу составили необработанные участки тех же рубцов или других рубцов того же пациента.	Цвет, плотность (твердость), Упругость	Отмечалось улучшение состояния (цвета, твердости) статистически значимо больше числа (в процентах) рубцов после лечения обоими брендами СГП, по сравнению с отсутствием лечения; статистически значимое повышение упругости рубцов при лечении СГП, чем в случаях отсутствия лечения.
Lee et al. [21]; проспективное рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах	26 пациентов с гипертрофическими рубцами	Сравнение эффективности применения СГП SiH-K и СГП Eridegm в течение 6 месяцев	Цвет, плотность (твердость), однородность (гладкость), высота	Улучшение цвета, повышение гладкости, уменьшение твердости и высоты рубцов после 6 месяцев лечения обоими брендами СГП
Cruz-Korchin [10]; проспективное внутригрупповое сравнительное исследование	20 женщин, перенесших билатеральное уменьшение размеров молочных желез	Сравнение эффективности СГП, применявшихся в течение 2 месяцев для лечения рубцов одной молочной железы, с нелегальным контролем (рубцы другой молочной железы)	Гипертрофия рубцов, определяемая степенью возвышения рубца над окружающей кожей	Отмечалась статистически значимо более низкая частота образования гипертрофических рубцов на месте ран, обработанных СГП, по сравнению с необработанными ранами.
Niessen et al. [28]; проспективное рандомизированное внутригрупповое сравнительное исследование	155 женщин, перенесших билатеральное уменьшение размеров молочных желез	Сравнение эффективности СГП SiH-K или Eridegm, в комплексе с пластырем Misoroge, и пластыря Misoroge, применявшихся для лечения разных рубцов	Образование гипертрофических рубцов, определяемое по высоте рубца (приподнятости над поверхностью кожи); ширина и высота, измеренная с помощью линейки и ультразвука; оценка состояния кровотока с помощью лазерной доплеровской флоуметрии	Отсутствие различий в частоте образования гипертрофических рубцов после лечения СГП – по сравнению с необработанными участками

Таблица 1. продолжение

Исследование	Пациенты	Полученное лечение	Оценка рубца	Результат
Vogoroponi et al. [5]; проспективное сравнительное исследование в параллельных группах	20 пациентов с рецидивирующими келоидными рубцами, перенесшие повторное хирургическое вмешательство	Оценка эффективности СПП, применявшихся в течение 3 месяцев, по сравнению с нелеченным контролем	Рецидив образования келоидных рубцов определялся по высоте рубца (плоская поверхность = рецидив не диагностировался; высота иссеченного рубца < 50% = частичный рецидив; высота иссеченного рубца > 50% = рецидив)	Уменьшение частоты рецидивов келоидных рубцов у пациентов, получивших лечение СПП, по сравнению с нелеченными пациентами
de Oliveira et al. [11]; проспективное рандомизированное сравнительное исследование параллельных группах	26 пациентов с 41 гипертрофическим или келоидными рубцами	В группах лечения в течение 4,5 месяцев применялись СПП или не силиконовые гелевые пластины; контрольная группа не получила лечения	Длина и ширина рубцов, измеренные с помощью гибкой линейки для исключения роста; твердость по результатам наблюдения и давление в ране; цвет рубцов; боль; зуд	Статистически значимое уменьшение линейных размеров, покраснения и плотности рубцов, обработанных СПП или не силиконовыми гелевыми пластинами, отсутствующее у необработанных рубцов
Gold et al. [15]; проспективное рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах	96 пациентов (46 пациентов высокого риска с указаниями на патологическое рубцевание в анамнезе), перенесших хирургическое вмешательство на коже	Сравнение эффективности применения СПП в дополнение к стандартному послеоперационному лечению и стандартного послеоперационного лечения в течение 6 месяцев.	Формирование патологического рубца (критерии патологического рубца не сообщаются)	Лечение СПП снижает частоту образования гипертрофических и келоидных рубцов у пациентов высокого риска
Li-Tsang et al. [22]; проспективное рандомизированное маскированное для исследователя сравнительное исследование в параллельных группах	45 китайских пациентов с гипертрофическими рубцами	Сравнение эффективности лечения аппликациями СПП в дополнение к глубокому массажу и монотерапии глубоким массажем в течение 6 месяцев.	Толщина, измеренная с помощью ультразвука; пигментация, измеренная спектроколориметром; эластичность; боль; зуд	Статистически значимое уменьшение толщины и повышение эластичности рубцов, обработанных СПП, по сравнению с необработанными рубцами
Majan [23]; проспективное рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах	11 хирургических пациентов	Группа лечения применяла СПП (Meriform), контрольная группа не получила лечения. Лечение было начато через 2 недели – 2 месяца после операции	Высота, пигментация, эластичность и толщина рубца, определяемые по Ванкуверской шкале оценки рубцовой деформации	Отмечалась тенденция к уменьшению высоты, пигментации и повышению эластичности обработанных СПП рубцов по сравнению с необработанными рубцами (результаты не были подвергнуты статистическому анализу)

СПП, силиконовые гелевые пластины

Силиконовый гель в тубике

Самовысыхающий силиконовый гель для местного применения был разработан на основе длинноцепочечного силиконового полимера, используемого для СГП. Выпускающийся в тубике гель наносится на кожу тонким слоем. Высыхая, он образует тонкую прозрачную подвижную газопроницаемую водонепроницаемую силиконовую пленку, которая прилипает к коже и улучшает рубцевание (рис. 1).

Результаты недавно проведенных сравнительных клинических исследований [7, 9, 12, 38] показали, что выпускающийся в тубике силиконовый гель так же эффективен при лечении патологического рубцевания, как и СГП (таблица 2). В ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования оценивалась эффективность применения силиконового геля (Scarfade: Hanson Medical, Inc., Kingston, WA, также реализуемого на рынке под торговой маркой Дерматикс, Dermatix: Valeant Pharmaceuticals International, Alison Viejo, CA) для профилактики образования гипертрофических рубцов после срединной стернотомии у азиатских пациентов [7]. На одну половину раны два раза в день наносили силиконовый гель, другую половину обрабатывали плацебо-гелем. Несмотря на то, что гипертрофические или келоидные рубцы сформировались у большинства пациентов (94%), рубцовые изменения, как правило, были менее выражены в части раны, обработанной силиконовым гелем, по сравнению с контрольной половиной.

Через 3 месяца после хирургического вмешательства рубцы, образованные в процессе лечения силиконовым гелем, были статистически значимо более плоскими и эластичными, менее красными и сопровождалась менее выраженными болевыми ощущениями и зудом по сравнению с контрольными рубцами. Побочные эффекты, связанные с применением силиконового геля, не наблюдались. Пациенты оценивали свою приверженность к лечению как высокую. 98% пациентов сообщили, что они как правило или всегда применяли гель в соответствии с инструкцией.

Последующее исследование подтвердило эффективность применения силиконового геля (Дерматикс, Dermatix) для профилактики патологического рубцевания после хирургического вмешательства [38]. Образование гипертрофических или келоидных рубцов отмечалось только у 7% пациентов, использовавших силиконовый гель, по сравнению с 26% пациентов, не получавших никакого лечения. Побочные эффекты при лечении силиконовым гелем не были выявлены. Все пациенты отмечали удобство применения геля.

В недавнем проспективном исследовании проводилось сравнение эффективности силиконового геля с СГП и отсутствием лечения в терапии патологического рубцевания [9]. В исследование было включено 30 пациентов с билатеральными незрелыми, гипертрофическими или келоидными рубцами. У каждого пациента для лечения одного рубца применялся силиконовый гель (Дерматикс, Dermatix), СГП (Эпидерм, Epiderm: MatTek Corporation, Ashland, MA) или комбинация этих препаратов (силиконовый гель днем, СГП ночью). Необработанные рубцы служили в качестве контроля. Все три основанные на силиконе режима лечения продемонстрировали статистически значимое улучшение таких симптомов, как зуд, раздражение и мацерация кожи, по сравнению с отсутствием лечения, рубцы в каждой группе лечения были более эластичными и менее высокими, отмечалась менее выраженная эритематозность рубцов, чем в контрольной группе. Силиконовый гель оказался, по крайней мере, столь же эффективным, как СГП. Пациенты оценивали сложность проведения процедур с СГП как более высокую, оценка готовности соблюдать лечение была выше у силиконового геля.

Во втором проспективном исследовании сравнивалось применение силиконового геля и СГП в лечении рубцов, образующихся после хирургического удаления доброкачественных образований кожи [12]. При лечении силиконовым гелем (Дерматикс, Dermatix) и СГП в ходе исследования отмечалось статистически значимое снижение интенсивности красноты, плотности и высоты рубца, уменьшение боли и зуда. После 6 месяцев лечения не было выявлено статистически значимых различий между группами лечения в отношении любого параметра эффективности. Пациенты оценили силиконовый гель как бо-

лее удобный в применении, чем пластины. 88% пациентов из группы силиконового геля, по сравнению с 53% пациентами из группы СГП, оценили удобство применения как «хорошее» и «очень хорошее».

Опубликованные несравнительные исследования [25, 37] подтвердили одинаковую эффективность силиконового геля и СГП (таблица 2). Крупное открытое наблюдательное исследование компактно проживающей группы лиц оценивало эффективность применения силиконового геля (Дерматикс, Dermatix) для лечения 1,522 пациентов с рубцами [37]. Улучшение показателей эффективности лечения (цвета, эластичности, высоты рубца, уменьшения выраженности зуда и боли/болезненности при надавливании) по прошествии не менее 2-х месяцев применения силиконового геля наблюдалось в 70% — 84% случаев по оценкам врачей и в 70% — 85% случаев по оценкам пациентов. Отмечался высокий уровень удовлетворенности врачей и пациентов лечением силиконовым гелем: простотой и удобством применения, продолжительностью лечения, достигнутым косметическим эффектом и переносимостью.

В исследовании серии случаев наблюдали шестерых пациентов с избыточными рубцами, получавших в течение 6 недель лечение силиконовым гелем (Дерматикс, Dermatix) [25]. У пяти пациентов срок существования рубцов составил не менее 2 лет. Во всех случаях после лечения отмечалось снижение интенсивности эритемы в области рубца, высоты, плотности рубцов и выраженности зуда, у четырех пациентов уменьшились боль или болезненность при надавливании, ассоциирующиеся с рубцами. Полученные у пятерых из шести пациентов данные спектрофотометрического внутрикожного исследования подтвердили результаты клинических наблюдений, продемонстрировав стабильное снижение содержания коллагена и увеличение кровотока в рубцах, обработанных силиконовым гелем. Эффективность лечения была оценена как умеренная (2 пациента), хорошая (1 пациент) и очень хорошая (3 пациента). Все пациенты отметили простоту и удобство применения геля.

Результаты всех проведенных до настоящего времени клинических исследований свидетельствуют об одинаковой эффективности силиконового геля и СГП при лечении послеоперационных патологических рубцов, при этом пациенты находят силиконовый гель более удобным в использовании. Имеющиеся данные показывают, что у большинства пациентов силиконовый гель, также как СГП и силиконовый крем в сочетании с окклюзионным покрытием, является эффективным средством для смягчения, уменьшения размеров рубцов и интенсивности покраснения, снижения выраженности боли и зуда.

Таблица 2. Исследования эффективности применения силиконового геля (выпускающегося в тубике) при лечении рубцов

Исследование	Пациенты	Полученное лечение	Оценка рубца	Результат
<i>Контролируемые сравнительные исследования</i>				
Chan et al. [7]; проспективное рандомизированное двойное слепое внутригрупповое сравнительное исследование	50 азиатских пациентов, перенесших срединную стернотомию	Сравнение эффективности силиконового геля и плацебо-геля, наносившихся дважды в день на разные половины раны, начиная со 2 недели — 3 месяцев после операции	Оценка пигментации, васкуляризации, эластичности, высоты, интенсивности боли и зуда по Ванкуверской шкале оценки рубцовой деформации	Рубцы, образовавшиеся в процессе лечения силиконовым гелем, были статистически значимо более плоскими и эластичными, менее красными и сопровождалась менее интенсивной болью и зудом по сравнению с рубцами, сформировавшимися на фоне лечения плацебо
Signorini and Clementonil [38]; проспективное-рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах	160 пациентов, перенесших оперативное вмешательство	Оценка эффективности силиконового геля, применявшегося дважды в день в течение 4 месяцев, начиная с 10–21 дня после операции по сравнению с нелеченым контролем	Состояние рубца (нормальный зрелый, слабо выраженный гипертрофический рубец, гипертрофический рубец или келоид) на основании цвета, плотности, приподнятости над поверхностью кожи и расположения по отношению к краям раны	Во время контрольного визита через 6 месяцев состояние рубца было статистически значимо лучше в группе силиконового геля, чем в контрольной группе: частота образования гипертрофического или келоидных рубцов в группе силиконового геля составила 7% по сравнению с 26% в контрольной группе, не получавшей лечения
Chernoff et al. [9]; проспективное-внутригрупповое сравнительное исследование	30 пациентов с билатеральными гипертрофическими или келоидными рубцами, а также выступающими эритематозными рубцами на стадии формирования	Оценка эффективности применения силиконового геля, СГП или их комбинации, в течение 3 месяцев для лечения одного рубца, по сравнению с отсутствием лечения билатерального рубца	Приподнятость над поверхностью кожи и текстура, измеренные с помощью оптической профилометрии; интенсивность эритемы; эластичность; выраженность симптомов	Рубцы, на которые накладывался силиконовый гель, СГП, или комбинация силиконового геля/СГП, были статистически значимо менее приподнятыми над поверхностью кожи, менее красными и сопровождалась менее выраженными симптомами по сравнению с нелеченым контролем
Fonseca Capdevila et al. [12]; проспективное сравнительное исследование в параллельных группах	132 пациента, которым было проведено хирургическое удаление доброкачественных образований кожи	Сравнение эффективности применения силиконового геля и СГП для лечения рубцов, начатого в течение 1 месяца после операции	Высота; интенсивность покраснения; эластичность; выраженность зуда, боли/болезненности при надавливании	Силиконовый гель и СГП с одинаковой эффективностью уменьшали покраснение, плотность, высоту рубцов, интенсивность боли и зуда; через 6 месяцев последующего наблюдения не было выявлено статистически значимых различий между силиконом и СГП ни по одному показателю эффективности

Исследование	Пациенты	Полученное лечение	Оценка рубца	Результат
<i>Крупномасштабное наблюдательное исследование</i>				
Sephrmanesh [37]; проспективное открытое неконтролируемое исследование	1522 пациента с рубцами	Оценка эффективности силиконового геля, применявшегося, как правило, дважды в день в течение не менее 2 месяцев	Высота; цвет; эластичность; выраженность зуда, боли/болезненности при надавливании	Улучшение цвета, эластичности, уменьшение высоты рубца, интенсивности зуда, боли/болезненности при надавливании после лечения силиконовым гелем у приблизительно 70%-85% пациентов
<i>Небольшая серия случаев</i>				
Murison and James [25]; проспективное неконтролируемое исследование	6 пациентов с избыточными рубцами (срок существования большинства рубцов не менее 2 лет)	Оценка эффективности силиконового геля, применявшегося в течение 8 недель	Оценка приподнятости над поверхностью кожи, интенсивности покраснения, плотности, выраженности зуда, болезненности; содержания коллагеновых волокон и состояния кровоснабжения оценка состояния кровотока с помощью лазерной доплеровской флоуметрии	Улучшение состояния всех рубцов: снижение высоты, уменьшение покраснения, плотности, интенсивности зуда и боли

Механизм действия

Механизм лечебного действия силиконовых препаратов на рубцовую ткань окончательно не установлен. Благоприятное воздействие СГП на рубцы не опосредовано давлением, изменением напряжения кислорода или циркуляции крови [26, 33], а также, вероятно, не связано с выделением и проникновением силикона в ткань рубца, поскольку при лечении СГП в биоптатах рубцов отсутствовали признаки реакции на инородное тело [1]. Благоприятные эффекты СГП могут быть вызваны повышением температуры подлежащей кожной поверхности гипертрофических ожоговых рубцов на 1,7 °С [26]. Подобное повышение температуры может привести к статистически значимому увеличению активности коллагеназы и существенным образом изменить процесс рубцевания [4]. Помимо этого предполагается, что отрицательно заряженное статическое электрическое поле, генерируемое трением между поверхностью кожи и СГП, способно вызвать перестройку коллагена и инволюцию рубцов [18]. В действительности, подушки, состоящие из силиконового окклюзионного покрытия, наполненного силиконовым маслом, образуют более сильное статическое электрическое поле, чем СГП и, по крайней мере, не менее эффективны в нормализации избыточного рубцевания [19]. Впрочем, на настоящий момент данные об изменениях во внеклеточном матриксе рубцов под влиянием статического электрического поля, созданного силиконовыми продуктами, отсутствуют.

Исследования показали, что СГП уменьшает испарение воды с поверхности кожи и увеличивает гидратацию рогового слоя [14, 33]. Силиконовая пленка, которая формируется на коже после нанесения силиконового геля, или комбинации силиконового крема и окклюзионной повязки, по-видимому, оказывает такое же действие, ограничивая потерю воды и увеличивая уровень гидратации рогового слоя. Накапливаются данные о том, что благоприятное воздействие всех силиконовых продуктов на рубцовую ткань связано с созданием условий окклюзии и гидратации.

В исследовании Sawada and Sone [35] сравнивалась эффективность двух методов применения силиконового геля. На одну часть рубцов после нанесения силиконового крема накладывалась легкая марлевая, на другую — окклюзионная повязка. Улучшение состояния рубцов было статистически значимо более выражено при использовании комбинации силиконового крема и окклюзионной повязки. Полученные данные свидетельствуют о том, что окклюзионный эффект является важным компонентом механизма лечебного действия силиконовых препаратов на рубцовую ткань.

В более позднем исследовании, проведенном теми же авторами, не содержащий силикон крем в комбинации с герметичной водонепроницаемой пластиковой пленкой статистически значимо более эффективно улучшал состояние гипертрофических и келоидных рубцов по сравнению с применявшимся в качестве контроля вазелином [36]. Данные, полученные при использовании не содержащего силикон крема с окклюзионной повязкой, были похожи на результаты предыдущего исследования с силиконовым кремом и окклюзионной повязкой, что позволило сделать вывод о том, что гидратация и окклюзия лежат в основе терапевтического действия силикона на рубцовую ткань [36].

Результаты других клинических исследований подтверждают это предположение. Водонепроницаемые, не содержащие силикон окклюзионные повязки, применявшиеся для лечения келоидных рубцов в течение 2 месяцев, эффективно уменьшали высоту рубца, выраженность эритемы, болезненность и зуд, давая основания предполагать, что окклюзионные повязки в качестве монотерапии могут быть эффективным средством для лечения избыточного рубцевания [3]. Помимо этого, в исследовании de Oliveira et al. [11] окклюзионная терапия с использованием силиконового и несиликонового геля оказалась одинаково эффективной в отношении улучшения состояния гипертрофических и келоидных рубцов.

Мы изучали эффекты СГП (Cica-Care: Smith & Nephew, Largo, FL) на модели гипертрофических рубцов у кроликов [34]. Как и предполагалось, в этой модели СГП эффективно уменьшали рубцовую гипертрофию. Полиуретановые повязки (Op Site: Smith & Nephew, Largo, FL), обладающие приблизительно на 20% более сильным окклюзионным эффектом, и Тегадерм (Tegaderm), имеющий в 5 раз менее выраженный окклюзионный эффект, оказы-

вали неодинаковое положительное воздействие на рубцы. Мы предложили собственную интерпретацию результатов, сделав вывод о том, что с учетом одинаковой скорости миграции влаги при использовании полиуретановых повязок и СГП, способность силиконового геля уменьшать рубцы не зависит от его окклюзионных свойств [34]. Однако, дальнейшие эксперименты привели нас к мысли, что окклюзионный эффект действительно является важным компонентом в механизме действия силиконового геля, а выраженность окклюзионного эффекта имеет решающее значение для эффективного лечения. Применение неокклюзионных повязок неэффективно, а СГП и силиконовый гель, обладающие одинаковой герметичностью и гидратационным воздействием на ткани, одинаково эффективно уменьшают размеры гипертрофических рубцов на модели рубцов у кролика.

Силиконовая терапия и эпидермально-дермальные сигнальные пути

В ряде исследований было установлено, что родственные силикону соединения могут влиять на активность и продукцию фактора роста культивированных фибробластов, выделенных из гипертрофических и келоидных рубцов [16, 20]. К сожалению, практическая ценность полученных результатов не ясна, поскольку в клинической практике силиконовые продукты накладываются на эпидермис и не имеют прямого контакта с фибробластами кожи.

По-видимому, силиконовые продукты, воздействуя на эпидермис, инициируют сигнальные каскады, действующие на дермальные фибробласты. Хорошо известно регуляторное влияние эпидермиса на продукцию дермальными фибробластами внеклеточного матрикса. Задержка эпителизации раны повышает риск образования гипертрофических рубцов [13], а удаление рогового слоя эпидермиса липкой лентой вызывает воспалительный процесс, активацию кератиноцитов и стимулирует продукцию кератиноцитами цитокинов, инициирующих процесс образования коллагена дермальными фибробластами [27].

В исследованиях *in vitro* совместное культивирование кератиноцитов и фибробластов или монокультур фибробластов и кондиционированной кератиноцитами среды показало, что кератиноциты выделяют вещества, предположительно являющиеся цитокинами, которые стимулируют пролиферацию фибробластов и тормозят выработку ими коллагена [13, 17]. На двухкамерной клеточной культуральной модели *in vitro* изучено взаимодействие между эпидермисом и дермальными фибробластами. При контакте апикальной поверхности кератиноцитов, образующих в верхней камере дифференцированный эпителий, с раствором Хэнкса вместо воздуха в нижней камере отмечалось статистически значимое торможение пролиферации фибробластов и коллагена, а также продукции гликозаминогликанов [8]. Важно отметить, что обработка эпителия силиконовым маслом не оказала аналогичного ингибирующего влияния на фибробласты. Полученные результаты дают основания предполагать, что воздействие кератиноцитов на фибробласты кожи модулируется не самим силиконом, а уровнем гидратации, посредством влияния растворимых факторов на продукцию кератиноцитами [8].

Потенциальная роль эффекта окклюзии и гидратации в силиконовой терапии

Кожа выполняет несколько важных функций, к ним относится сохранение воды в организме и защита от микробной инфекции. Роговой слой в норме имеет градиент жидкости и отвечает за удержание влаги. При повреждении кожи эта функция нарушается. Полнослойные раны приводят к увеличению трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ). Восстановление исходного уровня гидратации кожи может занять больше года [41].

К тому же, ТЭПВ из гипертрофических и келоидных рубцов выше, чем из атрофических рубцов или с поверхности нормальной кожи [41]. Несмотря на существование отдельных сообщений об увеличении содержания воды в поверхностном слое кожи патологических рубцов [41], данные об изменении ТЭПВ являются более надежными и значимыми. Способность рогового слоя гипертрофических и келоидных рубцов поглощать воду быстрее нормальной кожи [41] дает основания предполагать, что резервуар воды, в норме гидратирующий кератиноциты, может быть исчерпан. Аномально высокие потери воды через

эпидермис и дегидратация кератиноцитов может стимулировать выработку этими клетками цитокинов, которые вызывают изменения в дерме и увеличивают продукцию коллагена фибробластами. Интересно, что при контакте с раствором высокой осмолярности в культивируемых кератиноцитах (модельной системе дегидратации/десикации кератиноцитов, которая происходит при нарушении эпидермального барьера и повышении ТЭПВ) повышается уровень провоспалительного интерлейкина мРНК [43]. Эти данные позволяют предположить возможный механизм, посредством которого изменение состояния гидратации кератиноцитов приводит к активации сигнального пути, вызывающего увеличение продукции коллагена фибробластами.

Несмотря на то, что аппликации СГП на кожу увеличивают гидратацию рогового слоя, степень гидратации ниже, чем при применении пластиковой пленки, а повышение уровня гидратации по сравнению с нормальной кожей снижается после повторного лечения [42]. Полученные результаты были интерпретированы в рамках предположения о том, что полугерметичные СГП улучшают состояние рубцов, обеспечивая адекватную, а не избыточную, гидратацию [42]. Поэтому правдоподобное объяснение механизма действия силиконовых продуктов заключается в уменьшении ТЭПВ и нормализации состояния гидратации кератиноцитов, передающих дермальным фибробластам сигнал для снижения продукции внеклеточного матрикса (рис. 2). Эта гипотеза согласуется с клиническими данными о том, что эффективность силиконового крема обусловлена явлением окклюзии, которая может оказывать положительное воздействие на патологические рубцы даже в отсутствие силикона, а также с результатами исследований взаимодействий между кератиноцитами и дермальными фибробластами *in vitro*.

Если эта гипотеза верна, то любой препарат, создающий окклюзионный эффект, может применяться для лечения ран, однако степень окклюзии может иметь решающее значение и быть разной у силиконовых продуктов и других видов окклюзионных повязок, или различаться даже среди силиконовых продуктов. Пропускающие воду повязки не подходят для лечения рубцов, поскольку они не препятствуют потере воды, не восстанавливают гомеостаз и нормальное функционирование сигнальной системы. При этом повязки, обладающие выраженным герметическим эффектом, могут вызвать мацерацию кожи. Клинические исследования [33] и исследования, использующие нашу модель гипертрофических рубцов у кроликов [34], обнаружили бы, что окклюзионные повязки менее эффективны, чем СГП при лечении рубцов, поскольку применявшиеся повязки были более герметичны, чем СГП.

Предполагаемый механизм действия согласуется с описанной в литературе способностью силиконовых препаратов улучшать состояние и старых, и новых рубцов. Нормальная рубцовая ткань созревает, как правило, в течение 6 месяцев, для созревания гипертрофических рубцов требуется более длительный период, тогда как келоиды могут развиваться в течение многих лет. Насколько нам известно, динамика восстановления ТЭПВ до основного уровня в гипертрофических и келоидных рубцах не изучалась. По всей вероятности, для нормализации ТЭПВ в патологических рубцах требуются годы [41]. При условии, что уровень ТЭПВ остается повышенным на протяжении всего периода созревания рубцов, а терапевтические эффекты силиконовых препаратов опосредуются окклюзией, гидратацией и нормализацией ТЭПВ, можно было бы предположить, что силиконовые

продукты окажутся эффективными в лечении избыточных рубцов, существующих несколько лет.

Перспективы и выводы

Результаты клинических исследований и экспериментов на модели гипертрофических рубцов у кроликов показывают, что создающие окклюзию силиконовые препараты одинаково эффективны в лечении и профилактике избыточного рубцевания. По всей вероятности, в основе механизма действия этих препаратов лежит окклюзионный эффект. Одинаковая эффективность силиконового геля и СГП при лечении рубцов объясняется похожими окклюзионными свойствами препаратов.

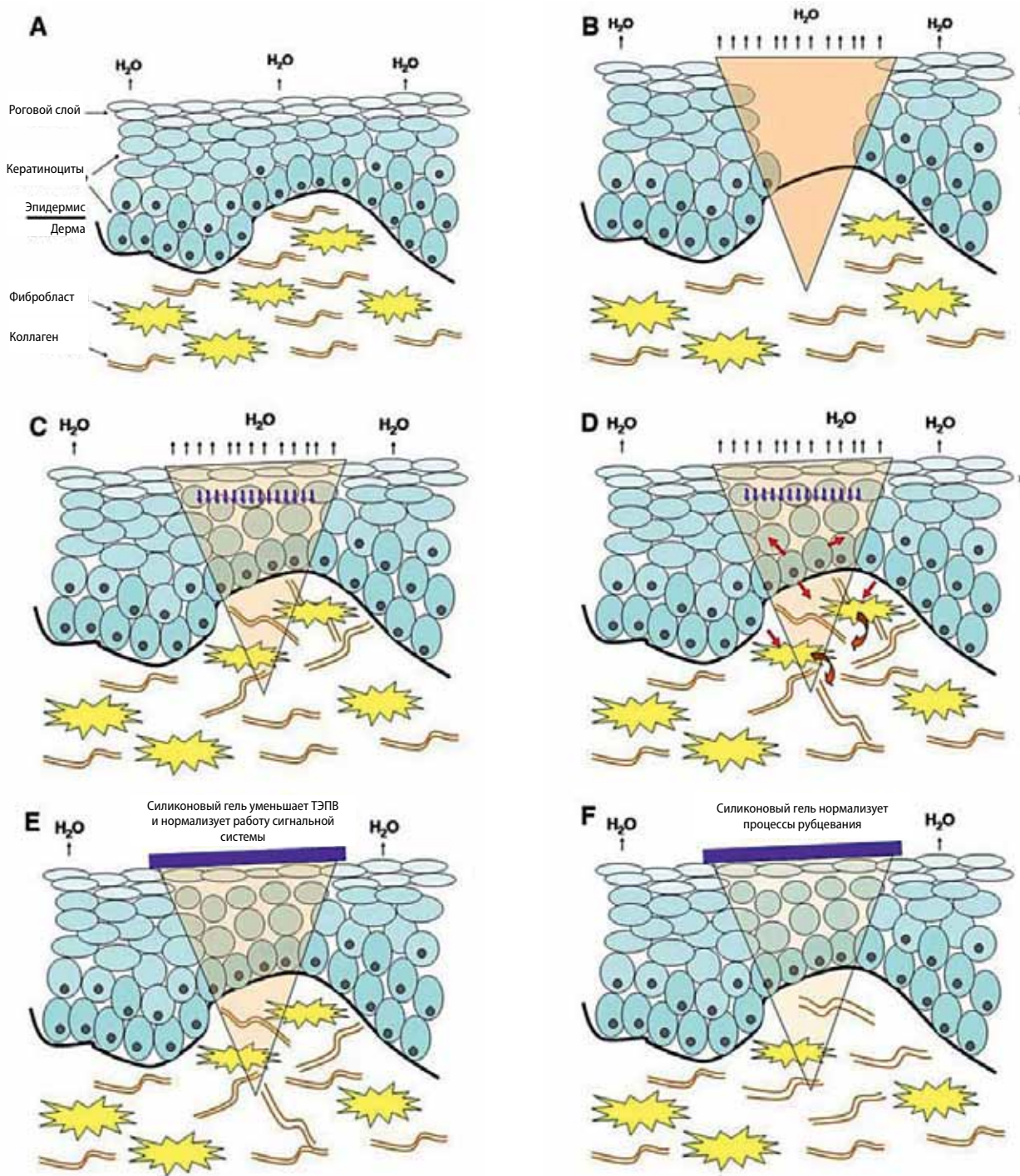


Рис. 2. Предлагаемый механизм лечебного действия силиконового геля на рубцовую ткань.

- (A) Нормальная кожа со зрелым роговым слоем и минимальной трансэпидермальной потерей влаги (ТЭПВ).
- (B) Неполнослойная или полнослойная рана.
- (C) Реэпителизация завершается через 1–2 недели после повреждения, однако роговой слой остается незрелым и не предотвращает аномально высокую ТЭПВ. Дегидратация рогового слоя является сигналом (*синие стрелки*) для кератиноцитов, который, по всей вероятности, передается посредством осмотического градиента.
- (D) Активированные кератиноциты вырабатывают цитокины (*красные стрелки*), которые в эпидермально-дермальном сигнальном каскаде активируют синтез и высвобождение коллагена дермальными фибробластами. Избыточная продукция коллагена приводит к патологическому рубцеванию.
- (E) Лечение силиконовым гелем реэпителизирующейся раны или рубца восстанавливает барьерную функцию рогового слоя, уменьшая ТЭПВ и останавливая стимуляцию кератиноцитов. Кератиноциты прекращают синтезировать цитокины, активирующие дермальные фибробласты.
- (F) Через 2–3 месяца лечения силиконовым гелем депонирование коллагена нормализуется, гипертрофические изменения рубцовой ткани отсутствуют.

Схожесть механизмов действия силиконового геля и СГП была подтверждена экспериментом на модели рубцов у кроликов. Несмотря на то, что данных сравнительных клинических исследований по большинству силиконовых препаратов очень мало, поскольку они обладают одинаковыми окклюзионными свойствами, можно предположить, что их эффективность будет похожей. И действительно, описанные в литературе клинические исследования показывают, что при лечении рубцов силиконовый гель по крайней мере также эффективен, как СГП. Все препараты являются безопасными. Незначительных побочных эффектов, таких как сыпь, которые в отдельных случаях ассоциируются с СГП, можно избежать, соблюдая гигиену и правила ухода за пластинами. Поэтому при выборе между различными препаратами клиницистам следует принимать во внимание не влияющие на эффективность и безопасность факторы, которые могут повысить приверженность пациента лечению и улучшить исход заболевания [39], к которым относится большее удобство использования, лучшее соответствие требованиям пациента и более низкая стоимость. Наш клинический опыт применения силиконовых препаратов свидетельствует о плохом восприятии пациентами силиконовых кремов с вязкой консистенцией, тем не менее мы успешно использовали силиконовый гель у многих пациентов.

Силиконовый гель в настоящее время является первоочередной силиконовой терапией, поскольку он имеет принципиальные преимущества перед СГП. Необходимая для эффективного лечения окклюзия достигается при тесном контакте силиконового препарата и поверхности рубца. Лучший контакт, особенно вблизи суставов и на рельефных участках тела, обеспечивается при использовании более практичного силиконового геля. Многим пациентам не нравится внешний вид пластин, они отказываются применять СГП на открытых участках тела, не покрытых одеждой. Напротив, силиконовый гель хорошо воспринимается пациентами, поскольку образует почти невидимую пленку и высыхает достаточно быстро, если наносится правильно, тонким слоем. Для некоторых пациентов преимуществом гелевой лекарственной формы является возможность нанесения декоративной косметики поверх геля с целью маскировки рубцов.

Силиконовая терапия играет первостепенную роль в лечении рубцов. Несмотря на то, что она не является уникальным средством (несиликоновые окклюзионные повязки также могут быть эффективны при лечении рубцов), применение силиконовых препаратов оказалось самым простым способом достижения необходимого уровня окклюзии рубца, не требующим больших затрат и не раздражающим кожу. Уровень окклюзии, достигаемый с помощью силиконовой терапии, имеет принципиальное значение. Было показано, что другие средства с окклюзионным эффектом, к которым относятся вазелин и пластиковая пленка, неэффективны при лечении рубцов, видимо, по причине того, что они не обеспечивают соответствующего уровня окклюзии. В немногочисленных исследованиях изучалось воздействие увлажняющих средств на патологические рубцы. Примечательно, однако, что лечение гипертрофических и келоидных рубцов с помощью увлажняющих средств не оказало влияния на высоту рубцов и выраженность эритемы [32]. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что важным компонентом механизма действия силиконовых препаратов, применяющихся для лечения и профилактики патологического рубцевания, является нормализация барьерной функции кожи, а не гидратация рогового слоя.

Список литературы

1. Ahn ST, Monafo WW, Mustoe TA (1989) Topical silicone gel: A new treatment for hypertrophic scars. *Surgery* 106:781–787
2. Ahn ST, Monafo WW, Mustoe TA (1991) Topical silicone gel for the prevention and treatment of hypertrophic scar. *Arch Surg* 126:499–504
3. Bieley HC, Berman B (1996) Effects of a water-impermeable, non-silicone-based occlusive dressing on keloids. *J Am Acad Dermatol* 35:113–114
4. Borgognoni L (2002) Biological effects of silicone gel sheeting. *Wound Repair Regen* 10:118–121
5. Borgognoni L, Martini L, Chiarugi C, Gelli R, Reali UM (2000) Hypertrophic scars and keloids: Immunophenotypic features and silicone sheets to prevent recurrences. *Ann Burns Fire Disasters* 8:164–169
6. Carney SA, Cason CG, Gowar JP, Stevenson JH, McNeer J, Groves AR, Thomas SS, Hart NB, Auclair P (1994) Cica-Care gel sheeting in the management of hypertrophic scarring. *Burns* 20:163–167
7. Chan KY, Lau CL, Adeeb SM, Somasundaram S, Nasir-Zahari M (2005) A randomized, placebo-controlled, double-blind, prospective clinical trial of silicone gel in prevention of hypertrophic scar development in median sternotomy wound. *Plast Reconstr Surg* 116:1013–1020
8. Chang CC, Kuo YF, Chiu HC, Lee JL, Wong TW, Jee SH (1995) Hydration, not silicone, modulates the effects of keratinocytes on fibroblasts. *J Surg Res* 59:705–711
9. Chernoff WG, Cramer H, Su-Huang S. The efficacy of topical silicone gel elastomers in the treatment of hypertrophic scars, keloid scars, and postlaser exfoliation erythema. *Aesth Plast Surg*, doi:10.1007/s00266-006-0218-1
10. Cruz-Korchin NI (1996) Effectiveness of silicone sheets in the prevention of hypertrophic breast scars. *Ann Plast Surg* 37:345–348
11. de Oliveira GV, Nunes TA, Magna LA, Cintra ML, Kitten GT, Zarpellon S, Raposo Do Amaral CM (2001) Silicone versus nonsilicone gel dressings: A controlled trial. *Dermatol Surg* 27:721–726
12. Fonseca Capdevila E, Lopez Bran E, Fernandez Vozmediano JM, de la Torre Fraga JC, Querol Nasarre I, Moreno Jimenez JC Prevention of postexcisional scars sequelae of benign cutaneous lesions. *Piel*, in press.
13. Garner WL (1998) Epidermal regulation of dermal fibroblast activity. *Plast Reconstruct Surg* 102:135–139
14. Gilman TH (2003) Silicone sheet for treatment and prevention of hypertrophic scar: A new proposal for the mechanism of efficacy. *Wound Repair Regen* 11:235–236
15. Gold MH, Foster TD, Adair MA, Bur1ison K, Lewis T (2001) Prevention of hypertrophic scars and keloids by the prophylactic use of topical silicone gel sheets following a surgical procedure in an office setting. *Dermatol Surg* 27:641–644
16. Hanasono MM, Lum J, Carroll LA, Mikulec AA, Koch RJ (2004) The effect of silicone gel on basic fibroblast growth factor levels in fibroblast cell culture. *Arch Facial Plast Surg* 6:88–93
17. Harrison CA, Gossiel F, Bullock AJ, Sun T, Blumsohn A, MacNeil S (2006) Investigation of keratinocyte regulation of collagen I synthesis by dermal fibroblasts in a simple in vitro model. *Br J Dermatol* 154:401–410
18. Har-Shai Y, Lindenbaum E, Tendler M, Gamliel-Lazarovich A, Feitelberg L, Hirshowitz B (1999) Negatively charged static electricity stimulation as a possible mechanism for enhancing the involution of hypertrophic and keloid scars. *Isr Med Assoc J* 1:203–205
19. Hirshowitz B, Lindenbaum E, Har-shai Y, Feitelberg L, Tendler M, Katz D (1998) Static electric field induction by a silicone cushion for the treatment of hypertrophic and keloid scars. *Plast Reconstr Surg* 101:1173–1183
20. Kuhn MA, Moffit MR, Smith PD, Lyle WG, Ko F, Meltzer DD, Robson MC (2001) Silicone sheeting decreases fibroblast activity and downregulates TGF β 2 in hypertrophic scar model. *J Surg Invest* 2:467–474
21. Lee SM, Ngim CK, Chan YY, Ho MJ (1996) A comparison of Sil-K and Epiderm in scar management. *Burns* 22:483–487
22. Li-Tsang CW, Lau JC, Choi J, Chan CC, Jianan L (2006) A prospective randomized clinical trial to investigate the effect of silicone gel sheeting (Cica-Care) on posttraumatic hypertrophic scar among the Chinese population. *Burns* 32:678–683
23. Majan JI (2006) Evaluation of a self-adherent soft silicone dressing for the treatment of hypertrophic postoperative scars. *J Wound Care* 15:193–196
24. Mercer NS (1989) Silicone gel in the treatment of keloid scars. *Br J Plast Surg* 42:83–87
25. Murison M, James W (2006) Preliminary evaluation of the efficacy of Dermatix silicone gel in the reduction of scar elevation and pigmentation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 59:437–439
26. Musgrave MA, Umraw N, Fish JS, Gomez M, Cartotto RC (2002) The effect of silicone gel sheets on perfusion of hypertrophic burn scars. *J Burn Care Rehabil* 23:208–214
27. Nickoloff BJ, Naidu Y (1994) Perturbation of epidermal barrier function correlates with initiation of cytokine cascade in human skin. *J Am Acad Dermatol* 30:535–546
28. Niessen FB, Spauwen PH, Robinson PH, Fidler V, Kon M (1998) The use of silicone occlusive sheeting (Sil-K) and silicone occlusive gel (Epiderm) in the prevention of hypertrophic scar formation. *Plast Reconstr Surg* 102:1962–1972
29. O'Brien L, Pandit A (2006) Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD003826
30. Ohmori S (1998) Effectiveness of silastic sheet coverage in the treatment of scar keloid (hypertrophic scar). *Aesth Plast Surg* 12:95–99
31. Perkins K, Davey RB, Wallis KA (1983) Silicone gel: A new treatment for burn scars and contractures. *Burns Incl Therm Inj* 9:201–204
32. Phillips TJ, Gerstein AD, Lordan V (1996) A randomized controlled trial of hydrocolloid dressing in the treatment of hypertrophic scars and keloids. *Dermatol Surg* 22:775–778
33. Quinn KJ, Evans JH, Courtney JM, Gaylor JDS (1985) Nonpressure treatment of hypertrophic scars. *Burns* 12:102–108
34. Saulis AS, Chao JD, Telsler A, Mogford JH, Mustoe TA (2002) Silicone occlusive treatment of hypertrophic scars in the rabbit hypertrophic scar model. *Aesth Surg J* 22:147–153
35. Sawada Y, Sone K (1990) Treatment of scars and keloids with a cream containing silicone oil. *Br J Plast Surg* 43:683–688
36. Sawada Y, Sone K (1992) Hydration and occlusion treatment for hypertrophic scars and keloids. *Br J Plast Surg* 45:599–603
37. Sepehrmanesh M (2006) Observational study of 1522 patients using Dermatix gel. *Kompendium Dermatologie* 1:30–32
38. Signorini M, Clementonil MT (2007) Clinical evaluation of a new self-drying silicone gel in the treatment of scars: A preliminary report. *Aesth Plast Surg* 31:183–187
39. So K, Umraw N, Scott J, Campbell K, Musgrave M, Cartotto R (2003) Effects of enhanced patient education on compliance with silicone gel sheeting and burn scar outcome: A randomized prospective study. *J Burn Care Rehabil* 24:411–417
40. Sproat JE, Dalcin A, Weitauer N, Roberts RS (1992) Hypertrophic scars: Silicone gel sheet versus Kenalog injection treatment. *Plast Reconstr Surg* 90:988–992
41. Suetake T, Sasai S, Zhen YX, Ohi T, Tagami H (1996) Functional analyses of the stratum corneum in scars: Sequential studies after injury and comparison among keloids, hypertrophic scars, and atrophic scars. *Arch Dermatol* 132:1453–1458
42. Suetake T, Sasai S, Zhen YX, Tagami H (2000) Effects of silicone gel sheet on the stratum corneum hydration. *Br J Plast Surg* 53:503–507
43. Terunuma A, Aiba S, Tagami H (2001) Cytokine mRNA profiles in cultured human skin component cells exposed to various chemicals: A simulation model of epicutaneous stimuli induced by skin barrier perturbation in comparison with that due to exposure to haptens or irritant. *J Dermatol Sci* 26:85–93
44. Wong TW, Chiu HC, Change CH, Lin LJ, Liu CC, Chen JS (1996) Silicone cream occlusive dressing: A novel noninvasive regimen in the treatment of keloid. *Dermatology* 192:329–333