

კელოიდისა და ჰიპერტროფიული ნაწიბურის ჰისტოპათოლოგიური და ფენოტიპური თავისებურებების პრობლემური საკითხები ჭრილობის კომპრესიული და არაკომპრესიული ძაფებით დახურვის დროს

კონსტანტინე სულამანიძე¹, ზურაბ ჩხაიძე², გიორგი ბურკაძე³

¹თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი; პლასტიკური ქირურგი; ²ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის პროფესორი, გადაუდებელი ქირურგიისა და კრიტიკული მედიცინის კათედრის ხელმძღვანელი; ³ თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი;

აბსტრაქტი

კელოიდები და ჰიპერტროფირებული ნაწიბურები ფიბროპროლიფერაციული დარღვევებია, რომლებიც გამოწვეულია ჭრილობის არანორმალური შეხორცებით. ისინი ვრცელდებიან პირველადი ჭრილობის საზღვრებს გარეთ, სპონტანურად არ რეგრესირებენ და ამოკვეთის შემდეგ მიდრეკილნი არიან თავიდან განვითარებისკენ. ყოველწლიურად განვითარებულ ქვეყნებში დაახლოებით 100 მილიონი ადამიანს ექმნება ნაწიბურებთან დაკავშირებული პრობლემები. ჰიპერტროფირებული ნაწიბურები და კელოიდები, რომლებიც მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ პაციენტის ცხოვრების ხარისხზე, ფიზიკურ მდგომარეობასა და ფსიქოლოგიურ ჯანმრთელობაზე. ჭრილობის დახურვისათვის ტრადიციულად კლინიკურ პრაქტიკაში გამოიყენება კომპრესიული ძაფები. კომპრესიულ ძაფებში იგულისხმება რეგულარული საკერავი ძაფები, რომლის გამოყენებითაც ჭრილობის დახურვა ხორციელდება კვანძოვანი ნაკერის საშუალებით, რაც იწვევს ქსოვილის კომპრესიას. არაკომპრესიულ ძაფებში იგულისხმება უნიკალური ტექნოლოგიით დამუშავებული ჩვეულებრივი შემადგენლობის ძაფები, რომელთაც გააჩნიათ ბუსუსოვანი აგებულება და ამ ბუსუსების ხარჯზე ახორციელებენ ჭრილობის დახურვას კვანძების წარმოქმნის გარეშე. მათი გამოყენების შემთხვევაში კელოიდებისა და კანის ნაწიბურების განვითარების ჰისტოპათოლოგიური და ფენოტიპური თავისებურებები არაკომპრესიულ ძაფებთან შედარებით საჭიროებს მეტ კვლევას. ისტოპათოლოგიურ პრაქტიკაში ის ჰისტოპათოლოგიური მაჩვენებლები რომელიც შესაძლებლობას მოგვცემს განვსაზღვროთ კელოიდებისა და ჰიპერტროფიული ნაწიბურის განვითარების მაღალი და დაბალი რისკის ჯგუფები ჯერ კიდევ არ არის კარგად შესწავლილი; რასაც დიდი კლინიკური ღირებულება

შესაძლოა გააჩნდეს რადგანაც Punch-ბიოფსიის საფუძველზე კელოიდის შესაძლო განვითარების მაღალი და დაბალი რისკის გამოვლენის საშუალებას მოგვცეს. კელოიდის წარმოქმნის კომპლექსური მექანიზმები დღემდე უცნობია და სავარაუდოდ დამოკიდებულია ერთი მხრივ ორგანიზმის თავისებურებაზე უპასუხოს დაზიანებას და მეორე მხრივ გარემო ფაქტორებზე, მათ შორის კომპრესიული ძაფების გამოყენებაზე.

საკვანძო სიტყვები: *კელოიდი; ჰიპერტროფიული ნაწიბური; არაკოპრესიული ძაფები;*

კანი შედგება ექტოდერმული წარმოშობის შრეებისგან და წარმოადგენს ძირითად ბარიერს ქვეშეშედარე კუნთების, ძვლების, ნერვული დაბოლოებებისა და შინაგანი ორგანოების გარემო ფაქტორების დამაზიანებელი ზემოქმედებისგან დაცვისთვის. არსებობს მრავალი დესტრუქციული გარეგანი სტიმული, რომელმაც შეიძლება გამოიწვიოს კანის დაზიანება, როგორცაა ტრავმა, დამწვრობა, ქირურგიული ჩარევა, ჰერპეს-ვირუსული ინფექციები და მწერის ნაკბენიც კი. კანის ზედაპირული დაზიანებების უმეტესობა არ ტოვებს მნიშვნელოვან ნაწიბურებს, კანის განსაკუთრებულად მაღალი რეგენერაციული პოტენციალიდან გამომდინარე, მაგრამ ღრმა დაზიანება ისეთ სერიოზულ პრობლემებს იწვევს, როგორცაა ჰიპერტროფირებული ნაწიბურები და კელოიდები, რომლებიც მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ პაციენტის ცხოვრების ხარისხზე, ფიზიკურ მდგომარეობასა და ფსიქოლოგიურ ჯანმრთელობაზე [1].

ჭრილობის შეხორცება წარმოადგენს ფიზიოლოგიურ, რთულ და კარგად რეგულირებულ პროცესს, რომელიც მოიცავს უჯრედების მიგრაციის, ანთების, ინერვაციისა და ანგიოგენეზის პროცესების ერთობლიობას.

ჭრილობის შეხორცების პროცესი შედგება ხუთი ძირითადი ფაზისგან. ესენია ჰემოსტაზი, ანთება, პროლიფერაცია, რე-ეპითელიზაცია და რემოდელირება[2]. დაზიანების შემდგომ დაუყოვნებლივ ხდება თრომბოციტების მობილიზება და თრომბის წარმოქმნა, რომელიც საჭიროა სისხლდენის შეჩერებისათვის. მეორე საფეხურზე დაზიანებული ქსოვილები, მათ შორის, გააქტიურებული თრომბოციტები ახდენენ ანთებითი რეაქციის ინიცირებას და დაზიანების კერაში იზიდავენ იმუნურ უჯრედებს, როგორცაა ნეიტროფილური ლეიკოციტები და მაკროფაგები. მას შემდეგ რაც ანთებითი ფაზა დასასრულს უახლოვდება, ჩნდება ახალი სისხლმილები და შემაერთებული ქსოვილი. პროფილერაციის ფაზაში ხდება ე.წ. ჭრილობის არის პირველადი დაჭიმვა, რაც გულისხმობს ჭრილობის არის შეჭმუხვნას. კერატინოციტების მიგრაციის შედეგად დგება რე-ეპითელიზაციის ფაზა. ეს სტადია მოიცავს ახლადწარმოქმნილი სისხლმილების რეგრესიასა და უჯრედგარე მატრიქსის რეკონსტრუქციას, რაც საბოლოოდ მთავრდება დაზიანებულ უბანში ორგანიზებული კოლაგენური ბოჭკოების ჩალაგებით. თითოეული სტადია ჭრილობის შეხორცებაში მოიცავს უჯრედთა პოპულაციების სინქრონიზებულ რეგულაციას.

დარღვევამ რომელიმე სტადიაზე შესაძლოა გამოიწვიოს ქრილობის შეხორცების პათოლოგიები, როგორცაა შეუხორცებელი ქრილობები, ან ჰიპერტროფიული ნაწიბურები და კელოიდები.

კოლაგენის დაგროვება, როგორც წესი, პიკს აღწევს ქირურგიული ჩარევიდან სამ კვირაში და შემდეგი ექვსი თვის განმავლობაში გადის რემოდელირების ფაზას სტაბილურად მზარდი კოლაგენის ორგანიზაციით.

ნორმალურ ნაწიბურსაც კი ახასიათებს ფაზა, როდესაც უმწიფარია, რაც კლინიკურად გამოიხატება ვარდისფერი შეფერილობითა და შემუპებით. საბოლოოდ, ყველა ნაწიბურში ქრება ერთემა, თუმცა, გარკვეულ პროცენტში ხანგძლივდება და ორ წელზე მეტი დრო სჭირდება, ჰიპერტროფიული ნაწიბურების შემთხვევაში კი ამ ფაზის ხანგრძლივობა ათ წელს აღწევს. ნაწიბურის მომწიფება ვიზუალურად გამოიხატება ერთემის გაქრობით. ამ ეტაპზე ანთებითი უჯრედები, ენდოთელური უჯრედები და ფიბრობლასტები განიცდიან აპოპტოზს და და ეპითელიუმი გამოიყურება სრულიად ნორმალურად მიმდებარე დაუზიანებელ კანთან შედარებით.

ზოგიერთ შემთხვევაში ნაწიბური, შესაძლოა, გახდეს ატროფიული. ეს ხდება მაშინ, როდესაც კოლაგენის სინთეზი დაქვეითებულია, ხოლო ანთებითი რეაქციის ინტენსივობა შემცირებული. ატროფიული ნაწიბურების მაგალითია სტრიები, რასაც იწვევს სისტემური სტეროიდების ჭარბი რაოდენობა მათი ეგზოგენურად მიღების, ან კუმინგის დაავადებით განპირობებული ენდოგენური ჰიპერპროდუქციის გამო.

ხშირ შემთხვევაში, ნაწიბურები ვერ გადადის უმწიფარი ფაზიდან მომწიფების ფაზაზე, რის გამოც კოლაგენი აგრძელებს დაგროვებას და ნაწიბური იზრდება ზომაში, რაც საბოლოოდ განაპირობებს კელოიდებისა და ჰიპერტროფიული ნაწიბურების განვითარებას.

კელოიდები და ჰიპერტროფირებული ნაწიბურები პათოგენეზის მიხედვით ფიბროპროლიფერაციული დარღვევებია, რომლებიც გამოწვეულია ქრილობის არანორმალური შეხორცებით. ისინი ვრცელდებიან პირველადი ქრილობის საზღვრებს გარეთ, სპონტანურად არ რეგრესირებენ და ამოკვეთის შემდეგ მიდრეკილნი არიან თავიდან განვითარებისკენ [2]. ყოველწლიურად განვითარებულ ქვეყნებში დაახლოებით 100 მილიონი ადამიანს ექმნება ნაწიბურებთან დაკავშირებული პრობლემები.

მიუხედავად იმისა, რომ კელოიდები და ჰიპერტროფიული ნაწიბურები წარმოიქმნება სპონტანურად, ან ტრავმის შემდეგ, მის განვითარებაში გენეტიკურ და გარემო ფაქტორების ზემოქმედებას გარკვეული წილი მიძღვის.

ძარკვეული კვლევების გამოვლენილია კავშირი კანის პათოლოგიური ნაწიბურების წარმოქმნასა და სხვადასხვა დემოგრაფიულ რისკ-ფაქტორებს შორის, კერძოდ, გეოგრაფიულ რეგიონსა და ეთნიკურ კუთვნილებას შორის [3]. თუმცა, კლინიკური ინფორმაცია ამ დემოგრაფიული ფაქტორების გავლენისა კელოიდებისა და ჰიპერტროფიული ნაწიბურების ეპიდემიოლოგიური კვლევის სიმცირისა და შეუსაბამობის გამო შეზღუდულია. ამ საკითხთან

დაკავშირებული კვლევები დამატებით ხელს შეუწყობს ეფექტური თერაპიული მიდგომების განვითარებას.

ჭარბად გამოხატული დანაწიბურება განპირობებულია უჯრედგარე მატრიქსის ანომალური პროლიფერაციითა და ფიბრობლასტების დიფერენციაციით. განსხვავება ჰიპერტროფიულ ნაწიბურებსა და კელოიდებს შორის მდგომარეობს მათ პროგნოზსა და კლინიკურ გამოსავალში. პირველი ვითარდება ძირითადად ჭრილობის საზღვრებში და დროთა განმავლობაში, შესაძლოა, განიცადოს რეგრესია, ხოლო მეორე ხასიათდება შეუზღუდავი ზრდითა და იშვიათად რეგრესირებით [3].

კელოიდებისა და ჰიპერტროფიული ნაწიბურების განვითარების მექანიზმი არ არის სრულყოფილად შესწავლილი. კვლევათა უმეტესობის თანახმად, ძირითად განმსაზღვრელ ფაქტორს წარმოადგენს ანთებითი რეაქცია, რომელიც ჩართულია კოლაგენის სინთეზის მოდულირებაში და მისი ინტენსივობა პოზიტიურ კორელაციაშია წარმოქმნილი ნაწიბურის ზომასთან [2].

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ჭრილობის შეხორცების პროცესი ხასიათდება უწყვეტი და ჰისტოლოგიურად ლოკალიზებული ანთებით. შედეგად, კელოიდებისა და ჰიპერტროფიული ნაწიბურების რეტიკულური შრე შეიცავს ანთებით უჯრედებს, ფიბრობლასტების გაზრდილ რაოდენობას, ახლად წარმოქმნილ სისხლძარღვებსა და კოლაგენის დეპოზიტებს. გარდა ამისა, პრო-ანთებითი ფაქტორები, როგორებიცაა ინტერლეიკინი (IL)-1 α , IL-1 β , IL-6 და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი α , ჭარბობს კელოიდურ ქსოვილებში. ამან, შესაძლოა, თავის მხრივ ხელი შეუწყოს ქრონიკულ ანთებას, რაც იწვევს კელოიდების ინვაზიურ ზრდას. პრო-ანთებითი ფაქტორების სიჭარბის გათვალისწინებით, რის გამოც სავარაუდოა, რომ კელოიდები და ჰიპერტროფიული ნაწიბურები წარმოადგენენ არა სიმსივნურ, არამედ რეტიკულური დერმის ანთებით დაზიანებებს [4].

კელოიდებისა და ჰიპერტროფიული ნაწიბურების განვითარებაში ანთებით უჯრედებს, ანთებით მედიატორებსა და ზოგადად, სიგნალის გადაცემის მოლეკულურ გზებს, შესაძლოა ერთმანეთისაგან დამოუკიდებელი და განსხვავებული პოტენციური როლი გააჩნდეს, რაც ამ ეტაპზე კარგად შესწავლილი არ არის. სავარაუდოა, რომ კლინიკური განსხვავება კელოიდებსა და ჰიპერტროფიულ ნაწიბურებს შორის, განპირობებულია სწორედ ანთების ინტენსივობით, სიხშირითა და ხანგრძლივობით. ამ მექანიზმის შემდგომი შესწავლა მნიშვნელოვანია ახალი თერაპიული სტრატეგიების შემუშავებისთვის, რაც მიზნად ისახავს ანთების რომელიმე საფეხურის, ან მონაწილე რგოლის სპეციფიკურ სუპრესიას [2].

კელოიდებისა და ჰიპერტროფიული ნაწიბურების წარმოქმნა ასევე დამოკიდებულია ადგილობრივ ფაქტორებზე, როგორებიცაა ჭრილობის დაგვიანებული შეხორცება, დაზიანების სიღრმე და კანის დაჭიმულობა ნაწიბურის გარშემო. ნაწიბურების სიმძიმე კი დამოკიდებულია ამ ლოკალური ფაქტორების ურთიერთქმედებაზე გენეტიკურ და სისტემურ ფაქტორებთან, კერძოდ, ჰიპერტენზიასა და სქესობრივ ჰორმონებთან. ჭრილობის ირგვლივ კანის დაჭიმულობა იწვევს ანთების გახანგრძლივებულ, ან განმეორებით ეპიზოდებს, რაც

განაპირობებს დიდი რაოდენობით სისხლძარღვების, ნერვული დაბოლოებებისა და კოლაგენის მობილიზებას. საბოლოოდ კი ხდება ნაწიბურის განვითარება ენდოთელური დისფუნქციის გზით. ამ ჰიპოთეზის სასარგებლოდ მეტყველებს ის ფაქტი, რომ კელოიდების მკურნალობაში ეფექტური საშუალებები, როგორებიცაა სხივური და ლაზერული თერაპია, სტეროიდები ნაწილობრივ მოქმედებენ სისხლძარღვების დათრგუნვის გზით.

ამჟამად, კელოიდები კლასიფიცირდება, როგორც ძლიერი ანთებითი ნაწიბური, ხოლო ჰიპერტროფიული ნაწიბურები ითვლება მსუბუქ ანთებით ნაწიბურებად. რიგი კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ეს ორი პათოლოგია განსხვავდება მხოლოდ ენდოთელიუმის დისფუნქციის ხარისხით და შესაბამისად ანთებითი რეაქციის ინტენსივობით რის მიხედვითაც, მოწოდებულია პათოლოგიური ნაწიბურების კლასიფიკაცია, იმ ფაქტორების მიხედვით, რომლებიც იწვევენ ენდოთელიუმის დისფუნქციას [5].

ამრიგად, პირველადი ნაწიბურები გამოწვეულია თანდაყოლილი ენდოთელური დისფუნქციით, ხოლო მეორეული ნაწიბურები კი დაბერებით, აორტული სკლეროზით, ან ძლიერი მექანიკური ძალის ზემოქმედებით გამოწვეული ენდოთელური დისფუნქციით. შესაბამისად, პირველადი კელოიდები ვითარდება ახალგაზრდა ასაკის პაციენტებში, ხოლო მეორეული კი გვხვდება ყველა ასაკში და განსხვავდება კლინიკური სიმძიმით [5].

ფიბრობლასტები დერმის ძირითადი უჯრედები არიან, რომლები მონაწილეობენ უჯრედგარე მატრიქსის წარმოქმნაში და მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ჭრილობის შეხორცებასა და ნაწიბურების წარმოქმნის პროცესში. ჭრილობის შეხორცებისას ეს უჯრედები დიფერენცირდებიან მიოფიბრობლასტებად. ეს უკანასკნელი უჯრედები აწარმოებენ დიდი რაოდენობით უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტებს და შეიცავენ გლუვი კუნთების შეკუმშვის პროტეინს (α SMA). მისი შემცველობა გამოიხატება ნაწიბურის ირგვლივ კანის დაჭიმულობით [6].

ეპიგენეტიკა, რომელიც წარმოადგენს გენეტიკურ და გარემო რისკ-ფაქტორებს შორის რთული ურთიერთქმედების შედეგს, ამჟამად ინტენსიური შესწავლის საგანია. ნაჩვენებია, რომ მრავალფეროვანი და შექცევადი ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია, რაც გამოიხატება დნმ-ის მეთილაციით, ჰისტონების მოდიფიკაციითა და არამაკოდირებელი რნმ-ებით (ncRNA), გადამწყვეტ როლს თამაშობს კელოიდებისა და ჰიპერტროფიული ნაწიბურების წარმოქმნაში. მნიშვნელოვანია, რომ გარკვეული კვლევების თანახმად პათოლოგიური ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია გავლენას ახდენს კელოიდური წარმოშობის ფიბრობლასტების ქცევაზე, მათ შორის, პროლიფერაციაზე, მიგრაციაზე, აპოპტოზსა და დიფერენციაციაზე თუმცა, ეს საკითხები ჯერ კიდევ შესწავლის საგანია [7].

კელოიდების წარმოქმნის ფუნდამენტური მოლეკულური მექანიზმი ჯერ კიდევ გაურკვეველი რჩება, თუმცა, არსებობს ვარაუდი, რომ TGF- β 1 სასიგნალო გზა წარმოადგენს მათი განვითარების ძირითად მექანიზმს. TGF- β 1 სასიგნალო გზა ცნობილია, როგორც ძირითადი ფიბროზული ციტოკინი უჯრედგარე მატრიქსის წარმოქმნისა და ქსოვილის ფიბროზის გამძლიერებისთვის [8]. კელოიდურ ფიბრობლასტებში ნაჩვენებია TGF- β პირველი

და მეორე ტიპის (TGF-bR1 და TGF-bR2) რეცეპტორების ექსპრესიის ზრდა ნორმალურ ფიბრობლასტებთან შედარებით. მიუხედავად ამისა, არ არსებობს დასკვნა იმის შესახებ, TGF-b რეცეპტორების ჭარბი ექსპრესია წარმოადგენს კელოიდების განვითარების მიზეზსა, თუ შედეგს. TGF-b-ის სასიგნალო კასკადის გადაჭარბებული ექსპრესია შესაძლოა კელოიდის ფორმირების პრინციპულ მექანიზმად მივიჩნიოთ.

TGF-b1 ლიგანდი გადასცემს ინტრაცელულურ სიგნალს ორი ტრანსმემბრანული სერინ/თრეონინკინაზას რეცეპტორით, TGF-b ტიპი 1 და ტიპი 2 რეცეპტორებით (TGF-bR1 და TGF-bR2). ლიგანდის TGF-bR2-თან დაკავშირება აინდუცირებს TGF-bR1-ის მოზიდვას და ფოსფორილირებას, რაც იწვევს Smad-ის რეცეპტორების მიერ უკუსიგნალის ჩართვას. Smad ცილები ფუნქციურად სამ ჯგუფად იყოფა: R-Smad-ები, Co-Smad-ი და I-Smad-ები. R-Smad-ები ან რეცეპტორ-რეგულირებული Smad-ები, როგორცაა Smad2 და Smad3, პირდაპირ ფოსფორილირდებიან TGF-bR1-ით. შემდეგ R-Smad-ები აფორმირებენ ჰეტეროგენურ კომპლექსს Co-Smad-ით (Smad4) და ტრანსლოცირდებიან უჯრედის ბირთვში. ბირთვში Smad-ების კომპლექსი (Smad2/3/4) უკავშირდება სპეციფიურ დნმ-თან დაკავშირებულ სხვადასხვა ცილებს, რათა დაარეგულირონ ტრანსკრიფციული პასუხები. ამის საკონტრასტოდ, Smad-ების მესამე კლასი, ინჰიბიტორული Smad-ი (I-Smad) რომელიც მოცავს Smad7-ს, მოქმედებს R-Smad-ების საპირისპიროდ და იგი TGF-b-ს სასიგნალო გზის ანტაგონისტია.

მიუხედავად იმისა, რომ კელოიდი განისაზღვრება, როგორც კეთილთვისებიანი ფიბროპროლიფერაციული პროცესი, ავლენს სიმსივნისთვის დამახასიათებელ ბევრ თვისებას, როგორებიცაა პროგრესირებადი, უკონტროლო ზრდა, სპონტანური რეგრესიის ნაკლებობა და რეციდივის მაღალი მაჩვენებლები [9]. ფენოტიპურად კელოიდი შეესაბამება კანის კეთილთვისებიან სიმსივნეს, რომელიც გამოწვეულია კოლაგენის გადაჭარბებული წარმოქმნით და არ ახასიათებს მეტასტაზი.

არსებობს ბევრი მტკიცებულება კელოიდებში სიმსივნური ინიციაციისა და სუპრესიის ფაქტორების ურთიერთქმედების შესახებ, რითაც შეიძლება აიხსნას მათი აგრესიული კლინიკური გამოხატულება. სიმსივნესა და კელოიდებს შორის არსებული მსგავსების ყველაზე დამაჯერებელ მტკიცებულებას წარმოადგენს საერთო ბირთვული ბიოენერგეტიკა, ეპიგენეტიკური მეთილაცია და ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია [9].

კელოიდური ფიბრობლასტები ავლენენ სიმსივნის მსგავს ბიოენერგეტიკას ATP-ის გლიკოლიზის შედეგად წარმოქმნის გამო, რაც დემონსტრირდება ლაქტატის გაზრდილი პროდუქციით. ამის საპირისპიროდ, ნორმალურ ფიბრობლასტებში ATP-ის წარმოქმნა მიმდინარეობს ოქსიდაციური ფოსფორილირებით. კელოიდურ ფიბრობლასტებში ჰექსოკინაზასა და ლაქტატდეჰიდროგენაზას აქტივობა ასევე მნიშვნელოვნად გაზრდილია ნორმალურ ფიბრობლასტებთან შედარებით [10].

არსებობს გარკვეული რაოდენობის კვლევა შედეგად დაგროვილი მოსაზრებები კელოიდებისა და ჰიპერტროფიული ნაწიბურების პათოგენეზის შესახებ, თუმცა ზუსტი

მექანიზმი ჯერ კიდევ უცნობია. შესაბამისად, მკურნალობის მეთოდის შერჩევა საკამათო საკითხია. ამჟამად, TGF- β /Smad წარმოადგენს კელოიდებისა და ჰიპერტროფიული ნაწიბურების განვითარების ფუნდამენტურ სასიგნალო გზას და მისი უწყვეტი გააქტიურება იწვევს ფიბრობლასტებისა და მოფიბრობლასტების ხანგრძლივ აქტივაციას, რაც აუცილებელია ნაწიბურებში კოლაგენის წარმოქმნისთვის [11]. კელოიდებისა და ჰიპერტროფიული ნაწიბურების სამკურნალოდ შემუშავებულია ორი ძირითადი მეთოდი, რომელთა სამიზნესაც წარმოადგენს სწორედ TGF- β /Smad სასიგნალო გზა. პირველი მათგანი მოიცავს მედიკამენტოზურ მკურნალობას, მეორე კი გენეტიკურ და უჯრედულ თერაპიულ საშუალებებს.

შესწავლილია რამდენიმე ფაქტორი, რომლებიც გავლენას ახდენენ პრო-ფიბროზულ და ანტი-ფიბროზულ გზებზე. სავარაუდოა, რომ ჰიპოქსიური გარემო დაკავშირებულია კელოიდებისა და ჰიპერტროფიული ნაწიბურების წარმოქმნასთან. ჰიპოქსია განაპირობებს პრო-ფიბროზულ მდგომარეობას TGF- β 1/SMAD3 სასიგნალო გზის მეშვეობით. ნაწიბურების პათოგენეზში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ასევე პერიოსტინი. ის წარმოადგენს უჯრედგარე მატრიქსის ცილას, რომელიც გვხვდება ბაზალურ მემბრანაში, დერმაში და თმის ფოლიკულებში. ტრავმიდან რამდენიმე დღის შემდეგ პერიოსტინის ექსპრესია იზრდება და პიკს აღწევს მეშვიდე დღეს. მისი ექსპრესია პათოლოგიურად იმატებს კელოიდებსა და ჰიპერტროფიულ ნაწიბურებში. გარდა ამისა, პათოლოგიური ნაწიბურის წარმოქმნის პროცესში მნიშვნელოვანია მიკრო რნმ-ები (miRNAs). ამჟამად, მისი მოქმედების მექანიზმი კარგად შესწავლილი არ არის, თუმცა ბევრი მკვლევარის აზრით, მიკრო რნმ-ები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ როგორც კანის ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებაში, ასევე კელოიდებისა და ჰიპერტროფიული ნაწიბურების წარმოქმნაში. ამ ფაქტორების მოქმედების ზუსტი მექანიზმი შესწავლა მნიშვნელოვანია კლინიკურ პრაქტიკაში მკურნალობის ახალი სტრატეგიების დასაწერად.

ნაწიბურის წარმოქმნა მჭიდროდ არის დაკავშირებული ჭრილობის შეხორცების პროცესთან, შესაბამისად, პაციენტების მართვა იწყება საფუძვლიანი, ინფორმირებული თანხმობით. ამ დროს, პაციენტი ეცნობა ნაწიბურის წარმოქმნის არამოდიფიცირებად და მოდიფიცირებად ფაქტორებს. პირველ მათგანს მიეკუთვნება ასაკი, ეროვნება და ანამნეზში პათოლოგიური ნაწიბურების არსებობა[12]. ნაწიბურების პროფილაქტიკაში ერთადერთ მოდიფიცირებად ფაქტორს წარმოადგენს ჭრილობის დაჭიმულობა პროლიფერაციისა და რემოდელირების ფაზების განმავლობაში, რაც განისაზღვრება განაკვეთის ფორმით. ქირურგიული ჭრილობის მართვა არ მთავრდება ნაკერების მოხსნისას და პაციენტის მონაწილეობა უმნიშვნელოვანესია ოპტიმალური შედეგის მისაღწევად. აუცილებელია, პოსტოპერაციული ვიზიტები ნაწიბურის ჰიპერტროფიის ნიშნების აღმოსაჩენად. ადრეული ჩარევა წარმოადგენს ჰიპერპლასტიკური რეაქციის კონტროლის მთავარ მექანიზმს. ჰიპერტროფიული ნაწიბურები, რომლებიც დადებით დინამიკას არ აჩვენებენ ექვსი თვის მანძილზე, უნდა იმართონ როგორც კელოიდები და აუცილებელია, რომ დაიწყოს მათი მართვა სტეროიდების ინექციებით, ან ალტერნატიული მეთოდებით [12].

ვინაიდან კელოიდებისა და ჰიპერტროფიული ნაწიბურების წარმოქმნის პროცესი ჯერ კიდევ არ არის ბოლომდე შესწავლილი, მკურნალობისა და პრევენციის სტრატეგიები მიმართულია ანთებითი რეაქციის შემცირებისკენ. სხვა თერაპიის სახეები, რომელთა სამიზნესაც წარმოადგენს გენები და მოლეკულები, საჭიროებს მეტ შესწავლას კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვამდე [13].

მიუხედავად იმისა, პაციენტი ავლენს თუ არა მიდრეკილებას პათოლოგიური ნაწიბურების წარმოქმნისკენ, პრევენციისთვის შეუცვლელ მეთოდს წარმოადგენს დაბინძურებული ქსოვილის მოშორება, ადეკვატური ჰემოსტაზის უზრუნველყოფა ჰემატომისა და აბსცესების წარმოქმნის თავიდან ასარიდებლად და ჭრილობის სწრაფი დახურვა. ჭრილობის ეპითელიზაცია, რომელიც გრძელდება 10-14 დღეზე მეტ ხანს, ზრდის ჰიპერტროფიული ნაწიბურების განვითარების რისკს.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ჭრილობის შეხორცება გულისხმობს სისხლძარღვოვანი გრანულაციური ქსოვილის წარმოქმნას, რომელიც ხურავს კანში არსებულ ნაპრალს. ამის შემდეგ, გრანულაციურ ქსოვილზე იქმნება ეფექტური ეპიდერმული ბარიერი. ჭრილობები, რომლებშიც ნაკერები მიახლოებული კიდეებს, ნაკლებად განიცდიან გრანულაციას იმ ღია ჭრილობებთან შედარებით, რომლებიც უნდა შეხორცდნენ მეორადი დაჭიმვით. ორივე შემთხვევაში, დროთა განმავლობაში ძლიერდება ჭრილობის კიდეების ადჰეზია და დაახლოებით სამ თვეში გაჭრილი კანი აღიდგენს მიმდებარე ნორმალური კანის სიმტკიცის 80%-ს .

კლინიკური მონაცემების მიხედვით, მექანიკური სტრესი ასრულებს მნიშვნელოვან როლს ნაწიბურების განვითარებაში. კოლაგენური ბოჭკოები კანის უჯრედგარე მატრიქსში განლაგებულია სპეციფიკური ნიმუშით და აყალიბებს ე.წ ლანგერის ხაზებს, რაც განსაზღვრავს კანის დაჭიმულობის მიმართულებას. ცნობილია, რომ ამ ხაზების პარალელურად გატარებული განაკვეთი ხასიათდება შედარებით მცირე ზომის ნაწიბურის წარმოქმნით ლანგერის ხაზების პერპენდიკულარულ ჭრილობებთან შედარებით.

სახსრების მიმდებარე ჭრილობები ხასიათდებიან ჰიპერტროფიული ნაწიბურების განვითარებით. ეს განპირობებულია იმით, რომ სახსრის მოძრაობა იწვევს ჭრილობის მიმდებარე კანის ძლიერ ციკლურ დაჭიმულობას. ეს დაჭიმულობა განაპირობებს დერმის ქრონიკულ ანთებას, კერძოდ, ანთებითი უჯრედების განუწყვეტელ შემოდინებასა და აქტივაციას, სისხლძარღვებისა და ნერვული ბოჭკოების მუდმივ წარმოქმნას, გააქტივებული ფიბრობლასტების მიერ კოლაგენის ჰიპერპროდუქციას. ქრონიკული ანთება ბლოკავს რემოდელირების პროცესით გრანულაციური ქსოვილის დერმის მსგავს ქსოვილად გარდაქმნას და იწვევს მოუმწიფებელი, ჰიპერტროფიული ნაწიბურის წარმოქმნას, რომელიც ძლიერ მტკივნეულია. შესაბამისად, ოპერაციის შემდეგ პათოლოგიური ნაწიბურების

განვითარების თავიდან ასაცილებლად, აუცილებელია იმის უზრუნველყოფა, რომ ჭრილობის კიდეები ერთმანეთს უკაშვირდებოდნენ დაჭიმვის გარეშე მაშინაც კი, როცა მასზე ძლიერი გარეგანი ძალები მოქმედებს. ეს საშუალებას მისცემს გრანულაციურ ქსოვილს გარდაიქმნას დერმის მსგავს ქსოვილად მინიმალური ნაწიბურის წარმოქმნით [13].

პათოლოგიური ნაწიბურების განვითარების რისკი, შესაძლოა, მნიშვნელოვნად შემცირდეს **კანქვეშა/ფასციალური ნაკერების** გამოყენებით [13]. ამ ტიპის ნაკერი დერმის მინიმალური დაჭიმვის პირობებში შეუფერხებლად აამაღლებს ჭრილობის კიდეებს. მხოლოდ ამის შემდეგ უნდა იქნეს გამოყენებული ზედაპირული ნაკერები. ძალიან მნიშვნელოვანია იმის გაგება, რომ კანის ნაკერები დამოუკიდებლად ვერ შეამცირებენ დერმის დაჭიმულობას. ეს კონცეფცია ოპერაციის შემდეგ პათოლოგიური ნაწიბურის წარმოქმნის თავიდან აცილების საფუძველი შეიძლება გახდეს [14].

მაღალი დაჭიმულობის უბნებში პათოლოგიური ნაწიბურების განვითარების თავიდან აცილების კიდევ ერთი მეთოდია ზიგზაგისებური ნაკერების ტექნიკის გამოყენება, როგორცაა Z-პლასტიკა [15]. ეს მეთოდი განსაკუთრებით ხელსაყრელია სახსრებისა და კიდურების ქირურგიისთვის. ამ უბნებში ცხიმოვანი ქსოვილი თხელია, რაც იმას ნიშნავს, რომ გამწვანებულია ზედაპირული ფასციის პოვნა და კანქვეშა/ფასციალური ნაკერების გამოყენება. Z-პლასტიკის კიდევ ერთ უპირატესობას წარმოადგენს ის, რომ სეგმენტირებული ნაწიბურები უფრო სწრაფად მწიფდება, ვიდრე გრძელი, ხაზოვანი ნაწიბურები. ამრიგად, თუ ნაწიბური, ან ჭრილობა კვეთს სახსარს, ზიგზაგისებური ნაკერი მნიშვნელოვნად შეამცირებს პათოლოგიური ნაწიბურის რეციდივის რისკს.

Z-პლასტიკის ტექნიკა გულისხმობს, რომ ყოველი სამკუთხედის გვერდი უნდა იყოს 7-10მმ სიგრძის და მათ შორის დამორება უნდა შეადგენდეს 2-4სმ-ს, რაც დამოკიდებულია ჭრილობის მთლიან სიგრძეზე. დერმალური ნაკერების დადება შესაძლებელია მას შემდეგ, რაც დადასტურდება, რომ სამკუთხა ნაკერების კიდეები სრულად არის ამაღლებული.

ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ რადგანაც ჰიპერტროფიულ ნაწიბურებთან შედარებით კელოდებისთვის დამახასიათებელია ბევრად ინტენსიური ანთებითი რეაქცია, მათი რევიზიული ქირურგიის დროს, უმჯობესია, გამოყენებულ იქნას როგორც დაჭიმულობის შემამცირებელი ნაკერი, ასევე Z-პლასტიკა. ეს მნიშვნელოვნად შეამცირებს რეციდივის რისკს. რეციდივის თავიდან ასაცილებლად ძალიან ეფექტურ მეთოდს წარმოადგენს ასევე პოსტოპერაციული სხივური თერაპია [15].

ჭრილობის დახურვისათვის ტრადიციულად კლინიკურ პრაქტიკაში გამოიყენება კომპრესიული ძაფები. **კომპრესიულ ძაფებში** იგულისხმება რეგულარული საკერავი ძაფები, რომლის გამოყენებითაც ჭრილობის დახურვა ხორციელდება კვანძოვანი ნაკერის საშუალებით, რაც იწვევს ქსოვილის კომპრესიას. არაკომპრესიულ ძაფებში იგულისხმება უნიკალური ტექნოლოგიით დამუშავებული ჩვეულებრივი შემადგენლობის ძაფები[13],

რომელთაც გააჩნიათ ბუსუსოვანი აგებულება და ამ ბუსუსების ხარჯზე ახორციელებენ ქრილობის დახურვას კვანძების წარმოქმნის გარეშე. ქათი გამოყენების შემთხვევაში კელოიდებისა და კანის ნაწიბურების განვითარების ჰისტოპათოლოგიური და ფენოტიპური თავისებურებები არაკომპრესიულ ძაფებთან შედარებით საჭიროებს მეტ კვლევას. ჰისტოპათოლოგიურ პრაქტიკაში

ის ჰისტოპათოლოგიური მაჩვენებლები რომელიც შესაძლებლობას მოგვცემს განვსაზღვროთ კელოიდებისა და ჰიპერტროფიული ნაწიბურის განვითარების მაღალი და დაბალი რისკის ჯგუფები ჯერ კიდევ არ არის კარგად შესწავლილი; რასაც დიდი კლინიკური ღირებულება შესაძლოა გააჩნდეს რადგანაც Punch-ბიოფსიის საფუძველზე კელოიდის შესაძლო განვითარების მაღალი და დაბალი რისკის გამოვლენის საშუალებას მოგვცეს.

კელოიდის წარმოქმნის კომპლექსური მექანიზმები დღემდე უცნობია და სავარაუდოდ დამოკიდებულია ერთი მხრივ ორგანიზმის თავისებურებაზე უპასუხოს დაზიანებას და მეორე მხრივ გარემო ფაქტორებზე, მათ შორის კომპრესიული ძაფების გამოყენებაზე.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- [1] T. Zhang *et al.*, “Current potential therapeutic strategies targeting the TGF- β /Smad signaling pathway to attenuate keloid and hypertrophic scar formation,” *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 129. Elsevier Masson s.r.l., Sep. 01, 2020. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110287.
- [2] Z. C. Wang *et al.*, “The Roles of Inflammation in Keloid and Hypertrophic Scars,” *Frontiers in Immunology*, vol. 11. Frontiers Media S.A., Dec. 04, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.603187.
- [3] A. Shaheen, “Comprehensive Review of Keloid Formation,” *Journal of Clinical Research in Dermatology*, vol. 4, no. 5, pp. 1–18, Oct. 2017, doi: 10.15226/2378-1726/4/5/00168.
- [4] R. Ogawa, “Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 18, no. 3. MDPI AG, Mar. 10, 2017. doi: 10.3390/ijms18030606.
- [5] R. Ogawa and S. Akaishi, “Endothelial dysfunction may play a key role in keloid and hypertrophic scar pathogenesis – Keloids and hypertrophic scars may be vascular disorders,” *Med Hypotheses*, vol. 96, pp. 51–60, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.mehy.2016.09.024.
- [6] Walraven M., “Cellular and molecular mechanisms involved in scarless wound healing in the fetal skin.” *Amsterdam: VU university medical center*, 2016.

- [7] W. Lv *et al.*, “Epigenetic modification mechanisms involved in keloid: current status and prospect,” *Clinical Epigenetics*, vol. 12, no. 1. BioMed Central Ltd, Dec. 01, 2020. doi: 10.1186/s13148-020-00981-8.
- [8] T. Unahabhokha, A. Sucontphunt, U. Nimmannit, P. Chanvorachote, N. Yongsanguanchai, and V. Pongrakhananon, “Molecular signalings in keloid disease and current therapeutic approaches from natural based compounds,” *Pharmaceutical Biology*, vol. 53, no. 3. Informa Healthcare, pp. 457–463, Mar. 01, 2015. doi: 10.3109/13880209.2014.918157.
- [9] S. Tan, N. Khumalo, and A. Bayat, “Understanding keloid pathobiology from a quasi-neoplastic perspective: Less of a scar and more of a chronic inflammatory disease with cancer-like tendencies,” *Frontiers in Immunology*, vol. 10. Frontiers Media S.A., 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.01810.
- [10] A. S. Vincent, T. T. Phan, A. Mukhopadhyay, H. Y. Lim, B. Halliwell, and K. P. Wong, “Human skin keloid fibroblasts display bioenergetics of cancer cells,” *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 128, no. 3, pp. 702–709, 2008, doi: 10.1038/sj.jid.5701107.
- [11] T. Zhang *et al.*, “Current potential therapeutic strategies targeting the TGF- β /Smad signaling pathway to attenuate keloid and hypertrophic scar formation,” *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 129. Elsevier Masson s.r.l., Sep. 01, 2020. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110287.
- [12] D. Son and A. Harijan, “Overview of surgical scar prevention and management,” *Journal of Korean Medical Science*, vol. 29, no. 6. Korean Academy of Medical Science, pp. 751–757, 2014. doi: 10.3346/jkms.2014.29.6.751.
- [13] Harn HI, Ogawa R, Hsu CK, Hughes MW, Tang MJ, and Chuong CM, “The tension biology of wound healing.,” *Exp Dermatol.*, 2017.
- [14] L. Téot, T. A. Mustoe, E. Middelkoop, and G. G. Gauglitz, “State of the Art Management and Emerging Technologies Textbook on Scar Management 123.”
- [15] Arima J, Dohi T, Kuribayashi S, Akaishi S, and Ogawa R, “Z-plasty and postoperative radiation therapy for anterior chest wall, keloids: an analysis of 141 patients.,” *Plast Reconstr Surg Glob*, 2019.

The histopathological and phenotypic characteristics of keloid and hypertrophic scar during wound closure with compressive and non-compressive sutures

Critical Review

Konstantin Sulamanidze¹, Zurab Chkhaidze², Giorgi Burkadze³

¹PhD student at Tbilisi State University, Plastic surgeon; ² MD, PhD Professor at Tbilisi state university; ³Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Molecular pathology

Abstract

Keloids and hypertrophic scars are fibroproliferative disorders caused by abnormal wound healing. They extend beyond the borders of the primary wound, do not regress spontaneously, and tend to recur after excision. Every year in developed countries, about 100 million people face problems related to scars. Hypertrophied scars and keloids have a significant impact on the patient's quality of life, physical condition and psychological health. Compression sutures are traditionally used for wound closure in clinical practice. Compression sutures mean regular sutures, which are used to close the wound with a knotted suture, which causes tissue compression. Non-compressive sutures are sutures of ordinary composition treated with a unique technology, which have a tufted structure, and at the expense of these tufts, they close the wound without forming knots. In case of their use, the histopathological and phenotypic features of the development of keloids and skin scars compared to compressive threads require more research. In histopathological practice, the histopathological indicators that will allow us to determine the high and low risk groups for the development of keloids and hypertrophic scars are still not well studied; Which may have a great clinical value because it allowed us to identify the high and low risk of possible development of keloid based on Punch-biopsy. The complex mechanisms of keloid formation are still unknown and probably depend on the body's ability to respond to damage on the one hand and environmental factors, including the use of compression threads, on the other hand.

Key words: keloid; hypertrophic scar; non-compressive threads;