

# Коррекция рубцов постакне - применение конъюгированной гиалуронидазы в виде монотерапии и в комбинации с лазеротерапией

А.Г. Стенько<sup>1,2</sup>, А.М. Талыбова<sup>1,2</sup>, Е.А. Чайковская<sup>1</sup>, Л.С. Круглова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва

<sup>2</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

## The use of conjugated hyaluronidase for the prevention and treatment of scar deformities

G. Sten'ko<sup>1,2</sup>, A.M. Talibova<sup>1,2</sup>, E.A. of Chaykovskaya<sup>1</sup>, L.S. Kruglova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of plastic surgery and cosmetology, Moscow, Russia,

<sup>2</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

### Аннотация

**Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность применения крема Имофераза® в коррекции симптомов постакне в режиме монотерапии и на этапе реабилитации после лазеротерапии. **Материалы и метод.** Под наблюдением находилось 20 пациентов в возрасте от 21 до 46 лет, с длительностью заболевания от 3 до 30 лет. Группа 1 (n=10) – применение крема Имофераза® на проблемные области дважды в день в течение 8 недель; в группе 2 (n=10) проводилось лазерное воздействие аблятивным СО<sub>2</sub>-лазером, через 1 нед после процедур использовался крем Имофераза® дважды в день в течение 8 нед. **Результаты исследования.** В 1-й группе через 8 нед по шкале Гудмана отмечалось улучшение на 36,4%, по шкале ЕССА – на 22,3%, показатель эластичности кожи увеличился на 12,1% (p=0,005), толщина дермы повысилась на 4% (p=0,005), показатели мексаметрии – на 55,8%. Во 2-й группе через 8 нед по шкале Гудмана отмечалось улучшение на 42,6%, по шкале ЕССА – на 39,4%, показатель эластичности кожи увеличился на 14,8% (p=0,005), толщина дермы повысилась на 8% (p=0,005), показатель мексаметрии улучшился на 72,9%. **Выводы.** Переносимость крема Имофераза® оценивается как очень хорошая. Крем Имофераза® может быть рекомендован в качестве средства монотерапии легких форм симптомокомплекса постакне с преобладанием дисхромии и застойных пятен; в качестве составляющей комбинированной с лазерным воздействием терапии на средневременном реабилитационном периоде для пациентов с явлениями постакне средней степени тяжести.

**Ключевые слова:** акне, постакне, конъюгированная гиалуронидаза, Имофераза, лазеротерапия.

### Abstract

**Research objective:** to study efficiency and safety of use of Imoferaza® cream in correction of symptoms of a post-acne in the mode of monotherapy and at a rehabilitation stage after laser therapy. **Material and methods.** Under observation there were 20 patients, aged from 21 up to 46 years, lasting disease from 3 to 30 years. Group 1 (n=10) use of Imoferaza® cream on problem areas twice a day within 8 weeks; in group 2 (n=10) laser influence was carried out by the ablative CO<sub>2</sub>-laser, in 1 week after the procedures Imoferaza® cream twice a day within 8 weeks was used. **The results of the study.** In 1 group in 8 weeks on Gudman's scale improvement for 36,4%, on ESSA scale – for 22,3% was noted, the indicator of elasticity of skin has increased by 12,1% (p =0,005), thickness terms has increased by 4% (p =0,005), meksametriya indicators – for 55,8%. In the 2nd group in 8 weeks on Gudman's scale improvement for 42,6%, on ESSA scale – for 39,4% was noted, the indicator of elasticity of skin has increased by 14,8% (p =0,005), thickness terms has increased by 8% (p =0,005), the indicator of a meksametriya has improved for 72,9%. **Conclusions.** The tolerance of Imoferaza® cream is estimated as very good. Imoferaza® cream can be recommended as means of monotherapy of easy forms of symptom complex of a post-acne with prevalence of a dyschromia and stagnant spots; as a component of the therapy combined with laser influence on the medium-term rehabilitation period for patients with the phenomena of a post-acne of moderate severity.

**Key words:** acne, post-acne, hyaluronidase, Longidaza, Imoferaza, lazer therapy.

Акне – одна из самых частых причин формирования рубцов. Клиническая картина постакне включает в себя симптомокомплекс вторичных высыпаний, развившихся в результате эволюции различных форм воспалительных акне [1]. Наиболее частыми проявлениями постакне являются застойные эритематозные пятна, гипер- и гипопигментация, патологические рубцы, преимущественно атрофические, реже гипертрофические.

Всемирным альянсом по лечению акне (Global Alliance acne treatment) к причинам формирования симптомокомплекса постакне относят: генетическую предрасположенность, длительное течение заболевания, глубокие воспалительные элементы (нодуло-кистозные, шаровидные и пр.), дополнительную их травматизацию самим пациентом (эксфолированные акне), поздно начатое или неадекватное степени тяжести лечение [1].



Рис. 1. Глубина повреждения кожи при различных типах атрофических рубцов постакне [3].

Патогенез формирования постакне связан с выраженным воспалением, которое приводит к активации протеолитических ферментов и нарушению структуры окружающих тканей и, как следствие, к патологическому рубцеванию. Длительное существование эритематозных очагов повышает риск развития поствоспалительной гиперпигментации, реже - гипопигментации [2].

Большое значение имеет глубина повреждения (рис. 1): эритема и пигментация являются результатом повреждения преимущественно эпидермиса, рубцы формируются при повреждении на уровне дермы. Как правило, формируются атрофические рубцы (около 80% случаев), которые Jacob с соавт. предложили разделить на три подтипа: V-образные (сколотые), M-образные (округлые) и U-образные (коробчатые) [2].

В зависимости от выраженности клинических симптомов выделяют четыре степени тяжести постакне (таблица).

Для количественной оценки степени тяжести постакне и оценки эффективности проводимой терапии в клинической практике используются шкалы Гудмана и Dreno (Evaluation Clinique des Cicatrices d'Acne - ECCA) [4-6].

Выраженные, распространенные и стойкие патологические элементы на коже лица серьезно нарушают его эстетику и значимо сказываются на качестве жизни. Поэтому проблема лечения симптомокомплекса постакне является чрезвычайно актуальной.

Лечение постакне представляет собой одну из наиболее сложных косметологических задач. Единого согласованного мнения специалистов по ведению пациентов с атрофическими рубцами пост акне пока не существует. Связано это с большим многообразием клинических проявлений и недостаточной доказательной базой почти всех предлагаемых методик (проблема рубцов является пограничной между дерматологией, косметологией и хирургией). При выборе метода коррекции рубцов постакне немаловажное значение имеет наличие/ отсутствие воспалительных элементов акне, так как их присутствие значительно осложняет выбор. При наличии воспалительных элементов лечение в первую очередь должно быть направлено на обеспечение долгосрочной ремиссии заболевания, в том числе с целью профилактики формирования новых рубцов, эффективность которого доказана для воспалительных акне и для рубцов постакне. На этапе ремиссии Всемирным Альянсом по лечению акне одобрены лишь различные варианты шлифовок кожи и другие методы, направленные на разрушение патологически измененных тканей. С этой целью используют лазерную шлифовку, радиочастотное воздействие, дермабразию, химические пилинги, микронидлинг. Если ткани сохраняют достаточную эластичность и в клинической картине имеются единичные элементы атрофии, целесообразно проведение субцизии для отсепоаровки дна рубца с последующим введением филлера, в оптимальном варианте - на основе коллагена для стимуляции формирования полноценной соединительной ткани [7].

Лазеротерапия может использоваться и при наличии единичных воспалительных элементов. Высокоэффективной в коррекции атрофических рубцов любой глубины считается аблятивная шлифовка CO<sub>2</sub>-лазером, позволяющая достигать клинического улучшения атрофических рубцов на 50-80% уже после первой процедуры [8], часто используются неаблятивные лазеры (Nd:YAG, Er:YAG, Er:Glass, PDL и др.), воздействие кото-

Таблица

Классификация симптомов постакне по степени выраженности [2]

Стадия	Характеристика	Клинические симптомы
I	Макулярная	Эритематозные, гипо- или гиперпигментированные пятна
II	Слабой выраженности	Слабовыраженные атрофические округлой формы или гипертрофические рубцы, незаметные с расстояния более 50 см и легко маскируемые средствами декоративной косметики
III	Умеренной выраженности	Множественные атрофические рубцы округлой или коробчатой формы, реже — гипертрофические, заметные с близкого расстояния и с трудом камуфлирующиеся косметикой
IV	Значительной выраженности	Множественные и глубокие атрофические рубцы (округлые, коробчатые, сколотые), чередующиеся с областями гипертрофии и связанные «атрофическими мостиками»

рых сопровождается значительно меньшим риском нежелательных явлений и практически не требует реабилитации.

В последние годы на первое место по эффективности и безопасности вышло фракционное лазерное воздействие в режиме абляции с использованием CO<sub>2</sub>-лазеров [9]. После проведения фракционного фототермолиза в абляционном режиме наблюдаются [10]: объективное уменьшение глубины рубцов постакне на 66,8% (после 2-3 процедур АФТ); выравнивание цвета кожи; гистологически — утолщение эпидермиса и дермы. Тем не менее изолированное лазерное воздействие показывает высокую эффективность не у 100% больных [2]. Поэтому наиболее актуально топическое лечение на средневременном этапе реабилитации.

В качестве наружных препаратов для лечения атрофических рубцов и других элементов постакне сегодня рассматривают [2, 7, 11-13]:

- ретиноиды. Несмотря на очевидные механизмы стимуляции регенерации и синтеза коллагена в коже на фоне уменьшения воспалительных процессов, убедительных данных, эффективность ретиноидов в отношении уже сформировавшихся атрофических рубцов подтверждающих пока нет;
- глюкокортикоиды — исключительно для лечения гипертрофических рубцов;
- масляный раствор витамина Е в сочетании с массажем способствует смягчению кожи, но не влияет на клиническую картину атрофических рубцов;
- препараты с факторами роста: препараты с TGF- $\beta$ , на настоящий момент времени не доказали свою эффективность. В пилотном исследовании показана эффективность препарата с эпидермальным фактором роста;
- гиалуронидазу.

Как инъекционные, так и наружные препараты с гиалуронидазой хорошо зарекомендовали себя в лечении гипертрофических рубцов [14,15]. Большинство исследований относятся к возможностям применения препаратов гиалуронидазы при лечении гипертрофических рубцов, однако ряд авторов высказывают предположение об эффективности ферментной терапии, в том числе с использованием препаратов гиалуронидазы, и в лечении атрофических рубцов постакне [14,15].

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность применения крема Имофераза® в коррекции симптомов постакне в режиме монотерапии и на этапе реабилитации после лазеротерапии.

## Материалы и методы

Под наблюдением находилось 20 пациентов в возрасте от 21 до 46 лет с длительностью заболевания от 3 до 30 лет. Исследование проводилось в двух группах: в группе 1 ( $n=10$ ) предусматривалось только накожное нанесение крема Имофераза® на проблемные области дважды в день в течение 8 нед; в группе 2 ( $n=10$ ) проводилось лазерное воздействие аблятивным CO<sub>2</sub>-лазером (UltraPulse, Lumenis, США) и нанесение крема Имофераза® дважды в день в течение 8 нед. В состав косметического крема Имофераза® входит конъюгат фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем из группы производных N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина. Конъюгированный фермент обладает всем спектром фармакологических свойств, присущих нативной гиалуронидазе: улучшает трофику тканей и увеличивает их проницаемость, облегчает движение жидкости в межклеточном пространстве, уменьшает отечность ткани, реконструирует межклеточный матрикс за счет гидролиза гликозаминогликанов, увеличивает эластичность измененных рубцами участков, размягчает и уплощает рубцы, предупреждает их формирование. В то же время клинический эффект конъюгированной формы значительно выше, чем эффект нативной гиалуронидазы. Конъюгация повышает устойчивость фермента к действию высокой температуры и ингибиторов, увеличивает его активность и продолжительность действия, снижает риск развития нежелательных явлений и аллергических реакций. Политропные свойства конъюгированной гиалуронидазы реализуются в выраженном противofiброзном действии, экспериментально доказанном биохимическими, гистологическими и электронно-микроскопическими исследованиями.

При оценке эффективности использовались шкалы Гудмана и ЕССА, УЗ-сканирование с частотой излучения 22 МГц (Taberna pro medicum, Германия) и измерение функциональных показателей кожи (кутометрия, мексаметрия, Multi Skin Test Center MC-900 (Courage + Khazaka electronic GmbH, Германия). Оценка состояния кожи проводилась после включения в исследование (визит 0), а также через 4 и 8 нед после начала ежедневного нанесения на кожу проблемных областей крема Имофераза®.

## Результаты и обсуждение

Тяжесть клинической картины соответствовала в 1-й группе по шкале Гудмана 6-24 балла (в среднем  $15,4 \pm 7,3$  балла); по шкале ЕССА 30-125 баллов (в среднем  $71,5 \pm 32,7$  балла); во 2-й группе



по шкале Гудмана 7-24 балла (в среднем  $13,6 \pm 5,9$  балла); по шкале ЕССА 35-130 баллов (в среднем  $77,5 \pm 31,5$  балла). При сравнении клинической картины в двух группах следует отметить преобладание в группе 1 пациентов с I и II степенью тяжести клинической картины постакне (поэтому выше показатель по шкале Гудмана, учитывающей наличие застойных пятен и очагов дисхромии); преобладание в группе 2 пациентов с II и III степенью тяжести клинической картины постакне (поэтому выше показатель по шкале ЕССА, учитывающей распространенность и характер атрофических рубцов).

В группе 1 результат в виде улучшения текстуры и осветления кожи, разрешения застойных пятен участники отмечали уже через 4 нед после начала применения крема Имофераза®. Через 8 нед клиническая картина существенно улучшилась: цвет и рельеф кожи стали более однородными (визуально и по шкале Гудмана) (рис.3). При анализе динамики клинической картины наблюдалось прогрессивное и достоверное уменьшение балльной оценки – через 8 нед по шкале Гудмана на 36,4%, по шкале ЕССА на 22,3%. Показатель эластичности кожи достоверно увеличился на 12,1% ( $p=0,005$ ). По данным УЗ-сканирования толщина эпидермиса достоверно не изменилась, а толщина дермы повысилась на 4% ( $p=0,005$ ). Показатели мексаметрии до начала терапии в 1-й группе пациентов составили в среднем  $37,3 \pm 1,4$  МЕ, после терапии -  $15,5 \pm 1,3$  МЕ - выраженность пигментации сократилась на 55,8%.

В группе 2 результат в виде выравнивания рельефа кожи участники апробации отмечали через 4 нед регулярного нанесения крема. Через 8 нед этот эффект становился более выраженным, кроме того, визуально выравнивался цвет кожи за счет разрешения застойных пятен и очагов дисхромии (рис.4). При анализе по шкалам наблюдалось прогрессивное и достоверное уменьшение балльной оценки через 8 нед по шкале Гудмана на 42,6%, по шкале ЕССА на 39,4%, что соответствует существенному улучшению клинической картины. После проведенного лечения по результатам инструментальной диагностики установлено следующее: показатель эластичности кожи достоверно увеличился на 14,8% ( $p=0,005$ ). По данным УЗ-сканирования толщина эпидермиса достоверно не изменилась, а толщина дермы достоверно повысилась на 8% ( $p=0,005$ ). Показатели мексаметрии до начала терапии во 2-й группе –  $34,8 \pm 1,1$  МЕ, после терапии -  $10,2 \pm 1,1$  МЕ - выраженность пигментации сократилась на 72,9%.

Более выраженный клинический эффект комбинированной терапии связан со структур-



Рис. 2. Результаты исследования: эффект, оцененный по клиническим шкалам, – сравнение двух групп.

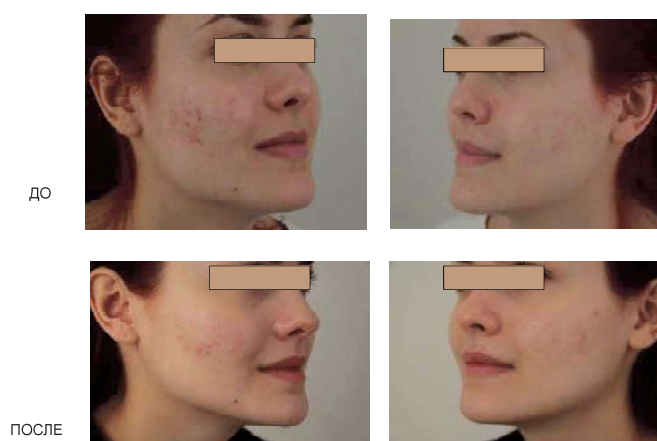


Рис. 3. Клинический пример применения крема Имофераза®

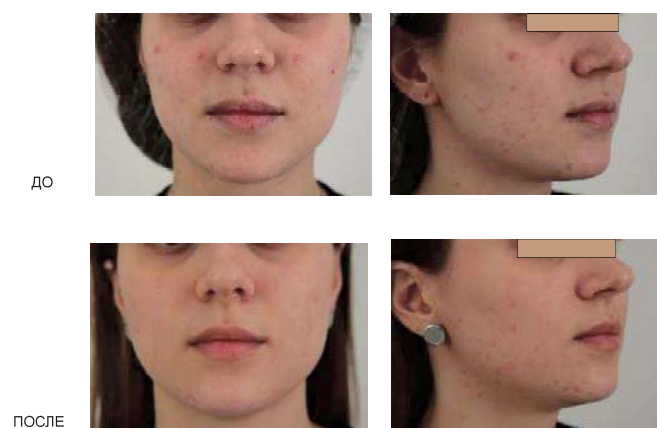


Рис. 4. Клинический пример применения лазерной терапии+крем Имофераза®

ной перестройкой кожи на фоне фракционного воздействия аблятивным лазером. Косвенные признаки структурной перестройки – достоверное повышение эластичности кожи на 14,8% ( $p=0,005$ ) и толщины дермы на 8% ( $p=0,005$ ) у пациентов группы 2.

Все пациенты отметили положительную динамику в отношении клинических симптомов постакне: в группе 1 пациенты оценили результат по шкале GAIS в среднем на  $1,6 \pm 0,51$  балла (медиана 2 балла), врач – на  $1,45 \pm 0,50$  балла (медиана 1,25 балла); в группе 2 оценили результат в среднем на  $2,0 \pm 0,67$  балла (медиана 2 бал-

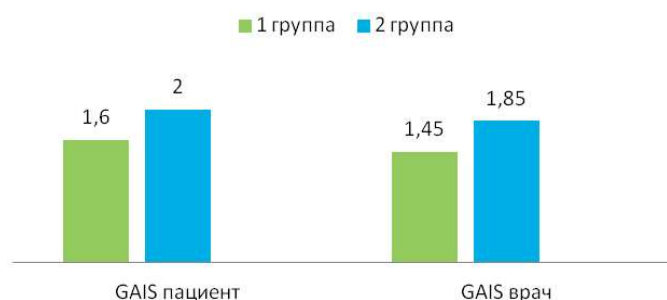


Рис. 5. Результаты исследования: общая оценка эффективности лечения по шкале GAIS (баллы).

ла), врач — на  $1,85 \pm 0,62$  балла (медиана 2 балла) (рис.5).

### Оценка безопасности

Во время динамического мониторинга между визитами оценивали переносимость крема Имофераза®. У одной пациентки (5%) группы 1 отмечалось покраснение и легкое жжение кожи после нанесения в течение первого месяца, что было расценено как раздражающее действие крема. В течение одного-полутора часов картина раздражения самопроизвольно разрешалась. Ситуация не потребовала отмены крема. Таким образом, нежелательных явлений, требующих отмены крема или уменьшения кратности его нанесения, не установлено. Возможно, противовоспалительное действие активного ингредиента крема Имофераза® способствует благоприятному разрешению воспалительных высыпаний.

### Заключение

Регулярное применение крема Имофераза® в течение 8 нед способствует улучшению внешнего вида кожи проблемных областей: разрешению застойных пятен, уменьшению гиперпигментации, разглаживанию рельефа, уменьшению натяжения кожи. Позитивные сдвиги отмечают и врачи, и пациенты уже через 4 нед после начала использования крема. К концу 8-й нед терапии положительные изменения нарастают.

Использование комбинированной терапии (лазерное воздействие + крем Имофераза®) приводит к более выраженным позитивным изменениям внешнего вида кожи, в том числе к более выраженному разглаживанию рельефа кожи в области рубцов.

При использовании комбинированной терапии отмечаются признаки структурной перестройки кожи, что отражается достоверным увеличением толщины дермы и повышением эластичности кожи.

Раздражающее действие крема Имофераза® отмечено у 5% пациентов, оно носило проходя-

щий характер и не требовало отмены применения крема.

### Выводы.

1. Переносимость крема Имофераза® оценивается как очень хорошая.

2. По данным проведенной клинической апробации крем Имофераза® можно рекомендовать в качестве средства монотерапии легких форм симптомокомплекса постакне с преобладанием дисхромии и застойных пятен; в качестве составляющей комбинированной с лазерным воздействием терапии на средневременном реабилитационном периоде для пациентов с явлениями постакне средней степени тяжести.

### Литература

1. Тальбова А.П., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Лазерная терапия в коррекции атрофических рубцов. *Физиотерапевт.* 2017; 1: 64-70 [Talybova A.P., Kruglova L.S., Stenko A.G. Laser therapy in correction of atrophic hems. *Physiotherapist.* 2017; 1: 64-70].
2. Tosti A., Padova M.P., Beer K. *Acne Scars: Classification and Treatment.* Informa HealthCare. 2010.
3. Stoddard M.A., Herrmann J., Moy L., Moy R. Improvement of Atrophic Acne Scars in Skin of Color Using Topical Synthetic Epidermal Growth Factor (EGF) Serum: A Pilot Study. *J. Drugs. Dermatol.* 2017; 16(4): 322-326.
4. Goodman G.J., Baron J.A. Postacne scarring—a quantitative global scarring grading system. *J. Cosmet. Dermatol.* 2006; 5: 48-52.
5. Goodman G.J., Baron J.A. Postacne scarring: a qualitative global scarring grading system. *Dermatol. Surg.* 2006; 32: 1458-1466.
6. Dreno B., Bodokh I., Chivot M. et al. ECCA grading: a system of acne classification for every day dermatological practice. *Ann. Dermatol. Venereol.* 1999; 126: 136-141.
7. River A.E. Acne scarring: A review and current treatment modalities. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 59(4): 659-676.
8. Gozali M.V., Zhou B. Effective treatments of atrophic acne scars. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2015; 8(5): 33-40.
9. Потеекаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. Москва. МДВ. 2012. 280 с. [Potekayev N.N., Kruglova L.S. The laser in dermatology and cosmetology. Moscow. MDV. 2012. 280 p.].
10. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V. et al. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60(5 Suppl): 1-50.
11. Draelos Z. Acne cosmeceutical myths. In: *Cosmeceuticals, 2nd edn.* Draelos Z.D. ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier. 2009: 180-181.
12. Корчажкина Н.Б., Шентий О.В., Круглова Л.С., Ляшенко А.Ю., Стенько А.Г. Коррекция атрофиче-

ских рубцов кожи лица методом фракционной абляции. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2011; 3: 23-28 [Korchazhkina N.B., Shepty O.V., Kruglova Hр, Liashengko A.Yu., Stenko A.G. Correction of atrophic hems of face skin by method of a fractional ablyation. Experimental and clinical dermatokosmetologiya. 2011; 3: 23-28].

13. Колчева П.А., Круглова Л.С., Жукова О.В. Физиотерапевтические методы в терапии акне и постакне. Физиотерапевт. 2015; 3: 31-38 [Kolcheva P.A., Kruglova L. S., Zhukova O.V. Physiotherapeutic methods in therapy of an acne and post-acne. Physiotherapist. 2015; 3: 31-38].

14. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Эффективность крема, содержащего стабилизированную гиалуронидазу, для коррекции рубцовых изменений кожи.

Consilium Medicum. Дерматология (Прил.). 2017; 1: 44-47 [Perlamutrov Yu.N., Olkhovskaya K.B. Efficiency of the cream containing the stabilized gyaluronidaza for correction of cicatricial changes of skin. Consilium Medicum. Dermatology (Enc.). 2017; 1: 44-47].

15. Круглова Л.С., Течиева С.Г., Стенько А.Г., Шматова А.А. Современный взгляд на инновационные методы терапии патологических рубцовых деформаций. Клиническая дерматология и венерология. 2014; 5: 105-116 [Kruglova L.S., Techiyeva S.G., Stenko A.G., Shmatova A.A. A modern view on innovative methods of therapy of pathological cicatricial deformations. Clinical dermatology and venereology. 2014; 5: 105-116].

---