

Эффективность крема, содержащего стабилизированную гиалуронидазу, для коррекции рубцовых изменений кожи

Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б.

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический
университет им А.И. Евдокимова Минздрава России

Актуальность

Рубцы кожи являются распространенным косметическим недостатком, которые чаще всего возникают в результате ожогов, воспалительных процессов, травм и хирургических вмешательств. По своей сущности рубец является продуктом регенерации, возникающей на месте воспалительного процесса вследствие любого повреждения кожи [1,2].

Поиск новых методов реабилитации пациентов с рубцовыми изменениями кожи сохраняет свою актуальность по ряду причин. Во-первых, наряду с хирургическим лечением врожденных пороков развития, онкологических и других заболеваний, а также травм растет число случаев иссечения новообразований кожи, как по эстетическим показаниям, так и с целью профилактики развития злокачественных опухолей. Во-вторых, сохраняются высокие требования пациентов к эстетическим результатам таких вмешательств, поскольку нередко видимая локализация рубцовых изменений обуславливает влияние на психоэмоциональную сферу, социальный статус и общественную адаптацию. Кроме того, чаще всего по поводу косметических дефектов обращаются женщины в возрасте 31 – 40 лет (21,5% от общего числа пациентов, соотношение мужчин и женщин составляет 33 и 67%) [3].

Рост рубца, красная или синюшная окраска, зуд, парестезии и гиперкератоз наблюдаются в первые месяцы после заживления раны, начиная с 5—6го месяца явления воспаления и прогрессирования рубца прекращаются, он бледнеет, снижается его высота над уровнем окружающих

тканей, рубец становится более мягким и эластичным. Меры профилактики и лечения рубца на ранних стадиях эффективны, по мере формирования рубца эффективность консервативных средств уменьшается [4,5].

Лечение рубцов и рубцовых деформаций зависит от вида рубца, его формы, распространения, локализации, длительности существования и других факторов.

Несмотря на значительные достижения в изучении особенностей заживления ран, формирования, клинического проявления и коррекции рубцов [6,7,8] остается много открытых и нерешенных вопросов [9].

Наиболее универсальным средством воздействия на соединительную ткань является фермент гиалуронидаза, поскольку деполимеризация гликозаминогликанов - основного межклеточного вещества соединительной ткани - препятствует также и образованию коллагеновых волокон [10].

Специфическим субстратом гиалуронидазы являются гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат), составляющие основу матрикса соединительной ткани. В результате деполимеризации (разрыва связи между C1 ацетилглюкозаминном и C4глюкуроновой и индуруновой кислотами) под влиянием гиалуронидазы глюкозаминогликаны теряют свои основные свойства: вязкость, способность связывать воду, ионы металлов, увеличивается проницаемость тканевых барьеров, облегчается движение жидкости в межклеточном пространстве, увеличивается эластичность соединительной ткани, что проявляется в уменьшении отечности ткани, уплощении рубцов, уменьшении контрактур и предупреждении их формирования.

Однако препараты на основе гиалуронидазы при парентеральном пути введения быстро инактивируются ингибиторами сыворотки крови. Проблема эффективного воздействия на продуктивный процесс в соединительной ткани лежит на пути стабилизации фермента

гиалуронидазы и подавления синтеза макрофагами провоспалительных цитокинов (фибробласт-стимулирующих факторов) при их высоком уровне в организме. Использование инновационных технологий позволяет синтезировать лекарственные препараты и косметические средства, обладающие уникальными свойствами. Например, уникальная разработка отечественных ученых - стабилизированная гиалуронидаза - активно используется в медицине и косметологии. Иммобилизация молекулы фермента позволяет повысить его активность в 1,5 раза по сравнению с нативной гиалуронидазой, пролонгирует его действие и снижает риск развития нежелательных явлений и аллергических реакций. Стабилизированная гиалуронидаза оказывает протеолитическое действие непосредственно на ткань рубца, подавляет пролиферацию соединительно-тканых структур, повышает активность трофических процессов, снижая выраженность отёка.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности косметического средства, содержащего стабилизированную гиалуронидазу в коррекции рубцовых изменений кожи.

Субъекты и методы исследования

В результате скрининга в 46 исследовательских центрах России в исследование были включены 1622 участника в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $31,28 \pm 4,15$ лет) из них 665(41%) мужчин и 957(59%) женщин с посттравматическими (698(43,03%), послеожоговыми (98(6,04%) и ятрогенными (826(50,92%) рубцами. У 372(22,93%) человек регистрировались нормотрофические типы рубцовых изменений кожи, у 1250(77,07%) – гипертрофические. Сроки образования рубцов: не ранее чем 3 недели от воздействия этиологического фактора и не позднее 3-х месяцев с момента их появления.

У 100% участников исследования применялся крем «Имофераза®», содержащий иммобилизованную гиалуронидазу, что обеспечивает

длительное действие фермента в очаге. Крем наносили на область рубца два раза в день в течение 8 недель.

Клиническая эффективность крема «Имофераза®» оценивалась через 4 и 8 недель от начала применения косметического средства в сравнении с показателями обследования, зарегистрированными на первом визите. Для объективной регистрации данных, полученных в результате применения исследуемого продукта, использовалась Ванкуверская шкала оценки рубцов (Vancouver Scar Scale, VSS), которая была впервые предложена Sullivan и соавт. в 1990 г. (Табл. №1) [13].

Ванкуверская шкала оценки рубцов

Параметр	Характеристика рубца	Баллы
Пигментация	Нормальный	0
	Гипопигментация	1
	Смешанная пигментация	2
	Гиперпигментация	3
Васкуляризация	Нормальный	0
	Розовый	1
	Красный	2
	Багровый	3
Эластичность	Нормальный	0
	Эластичный	1
	Упругий (поддается давлению)	2
	Плотный (несжимаемый, но смещаемый)	3
	Спаянный с тканями, приводящий к натяжению	4
	Контрактура (устойчивое укорочение рубца)	5
Высота/толщина	Плоский рубец	0
	<2 мм	1
	2-5 мм	2
	>5 мм	3

Для оценки выраженности субъективных симптомов, психологического и физического дискомфорта, вызванного наличием рубца, проводилось тестирование исследуемых по анкете, представленной в таблице №2.

Анкета

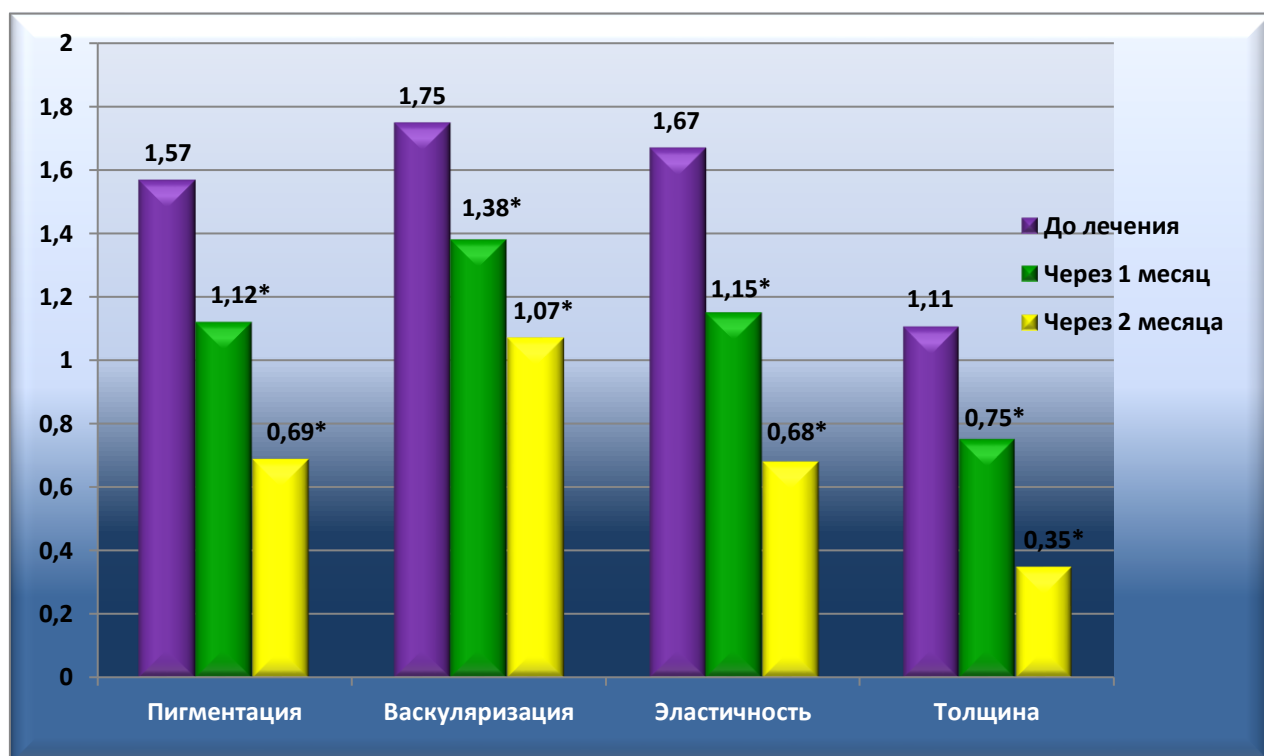
Вопрос	Баллы	
Испытываете ли Вы зуд, жжение, сухость, шелушение или болезненность в области рубцов?	0	Нет
	1	Незначительно
	2	Достаточно сильно
	3	Очень сильно
Испытываете ли Вы ощущение неловкости или смущение в связи с состоянием кожи	0	Нет
	1	Незначительно
	2	Достаточно сильно
	3	Очень сильно
Влияет ли состояние кожи на Вашу ежедневную активность (домашняя работа, занятия спортом, смена типа одежды)?	0	Нет
	1	Незначительно
	2	Достаточно сильно
	3	Очень сильно

Кроме того, на каждом визите оценивалась переносимость применения крема «Имофераза®». С этой целью производилась регистрация нежелательных явлений (НЯ), выраженность которых оценивали по следующей шкале: «легкие НЯ, не требующие изменения режима дозирования» (0 баллов), «умеренно выраженные НЯ, требующие изменения режима дозирования» (1 балл), «тяжелые НЯ, требующие отмены» (2 балла), «серьезные НЯ, угрожающие жизни» (3 балла). Также исследуемым было предложено оценить косметические свойства крема (удобство нанесения, цвет, запах, текстуру и скорость впитываемости).

Статистическую значимость изменений полученных показателей определяли с использованием непараметрических критериев для зависимых выборок – критерия знаков и критерия Вилкоксона с проведением дисперсионного анализа ANOVA. Достоверными отклонениями считались изменение показателей при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

Основными показателями объективной оценки изменения рубцовой ткани на коже участников, вошедших в исследование, в результате применения являлась динамика данных Ванкуверской шкалы (Рис.1).



примечание * различия достоверны по отношению к показателям до лечения при $p < 0,05$

Рисунок 1. Динамика показателей Ванкуверской шкалы в результате применения крема «Имофераза®»

На начальном этапе оценка выраженности пигментации рубцовых изменений показала, что у 385(23,74%) человек при исходном обследовании рубец имел цвет нормальной кожи и не отличался от окружающих тканей, в 291(17,94%) случаях регистрировалась гипопигментация рубца, у 582(35,88%) – смешанная дисхромия, а у 364(22,44%) – гиперпигментация. В результате применения крема «Имофераза®» на область рубцовых изменений кожи было отмечено статистически значимое уменьшение интенсивности диспигментации через 4 недели от начала его использования и снижение данного показателя к окончанию периода наблюдения на 56,05%.

На момент скрининга оценка интенсивности васкуляризации рубцов показала, что у 592(36,50%) обследуемых интенсивность прорастания

сосудов в рубцовую ткань была низкой, что проявлялось розовым цветом, красный цвет регистрировался у 787(48,52%), а багровый, характеризующий активную васкуляризацию – у 206(12,70%). Только у 37(2,28%) человек не было признаков прорастания сосудов, и рубцы имели анемичный цвет. Анализ результатов применения крема «Имофераза®» позволил определить достоверное уменьшение интенсивности кровенаполнения рубцовой ткани и к концу наблюдения, а изменение средних значений данного показателя составили 38,86%.

Оценка консистенции рубцовых изменений на коже при первом визите позволила констатировать наличие нормальной эластичности рубца у 214(13,19%) человек, у 491(30,27%) - рубцы имели плотно-эластическую консистенцию, у 539(33,23%) – упругую (рубцы поддаются давлению), у 263(16,21%) – плотную (не сжимаются и не смещаются), у 102(6,29%) – были спаянны с подлежащими тканями и приводили к натяжению кожи, и у 13(0,80%) сформировали контрактуры.

До начала применения крема «Имофераза®» средний показатель эластичности рубцов составил $1,67 \pm 0,12$ баллов, что отражало преобладание плотно-эластичной и упругой консистенции рубцов. На втором визите (через месяц) отмечено статистически значимое снижение среднего показателя эластичности до $1,15 \pm 0,02$ баллов ($p < 0,05$), и к окончанию периода нанесения крема «Имофераза®» депрессия значений нарушения эластичности составила 59,28%.

Большой интерес представляет динамика толщины рубца, которую также оценивали по показателю «высота» Ванкуверской шкалы. По толщине рубцов перед началом использования крема с иммобилизированной гиалуронидазой наблюдаемые распределились следующим образом: плоские рубцы регистрировались у 372 пациентов (22,9%), толщина рубцов до 2 мм – у 775 (47,8%), толщина 2-5 мм – у 388 (23,9%) и более 5 мм – у 85 (5,4%). В результате проведения исследования было установлено выраженное влияние крема «Имофераза®» на толщину рубцов, что проявлялось достоверным

уменьшением средних значений данного показателя через месяц и к концу терапии уменьшение высоты рубцов составило 68,47%.

Оценка интенсивности субъективных симптомов рубцовых изменений кожи позволила выявить отсутствие каких-либо ощущений у 512(31,57%) человек. Незначительные зуд, жжение или болезненность были констатированы у 750(46,24%) человек, а жалобы на интенсивные болезненность и жжение предъявляли 360(22,19%) наблюдаемых. В результате применения крема «Имофераза®» наступила статистически значимая редукция субъективных симптомов в области рубцов: средний показатель результатов тестирования наблюдаемых снизился более чем в 4 раза с $0,91 \pm 0,11$ баллов на первом визите до $0,19 \pm 0,08$ баллов на третьем ($p < 0,05$) (рис.2).

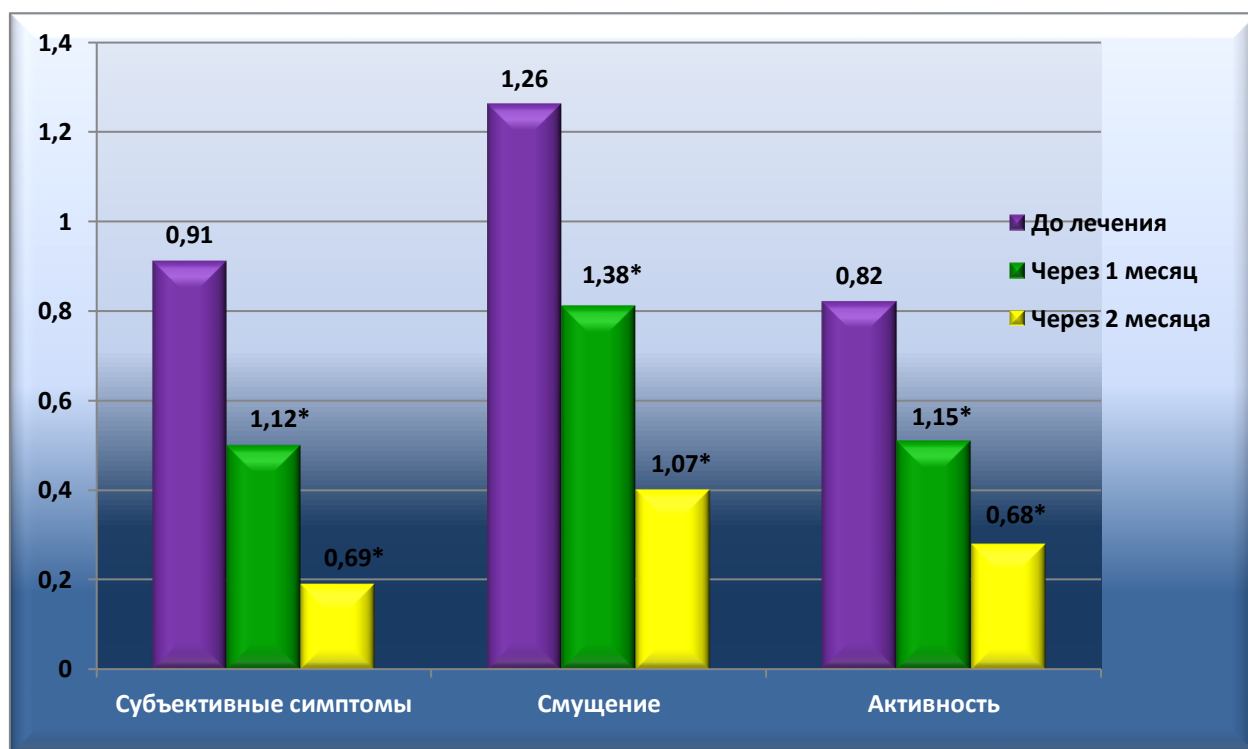


Рисунок.2 Динамика результатов тестирования наблюдаемых в результате исследования

Согласно результатам проведенного анкетирования при скрининге, психологический дискомфорт в области рубцов не испытывали лишь 319(19,67%)наблюдаемых. Незначительное смущение или чувство неловкости из-за полученного эстетического дефекта отмечали 675(41,62%)

человек, сильное смущение или чувство неловкости – 507(31,26%), и очень сильное – 121(7,46%). В результате проведенного курса коррекции рубцовых изменений снижение выраженности косметических дефектов, связанных с формированием рубцов, привело к уменьшению выраженности психологического дискомфорта в три раза, и различия между показателями до и после применения крема «Имофераза®» характеризовались статистической значимостью.

Влияние на повседневную деятельность (активность) при исходном обследовании отмечали 883(54,44%) наблюдаемых. Из них незначительное снижение активности наблюдалось у 482(29,72%), достаточно сильное – у 323(19,91%) и очень сильное – у 78(4,81%). В процессе наблюдения это влияние удалось статистически значимо уменьшить (рис. 2), что проявлялось достоверным снижением данного показателя в среднем на 17,07%.

На каждом визите производилась оценка переносимости местного применения исследуемого косметического средства. Нежелательных явлений, требующих отмены крема или уменьшения кратности его нанесения, не было установлено.

Тестирование наблюдаемых на завершающем визите в рамках данного исследования позволило отметить хорошие потребительские свойства крема «Имофераза®» (рис.3).

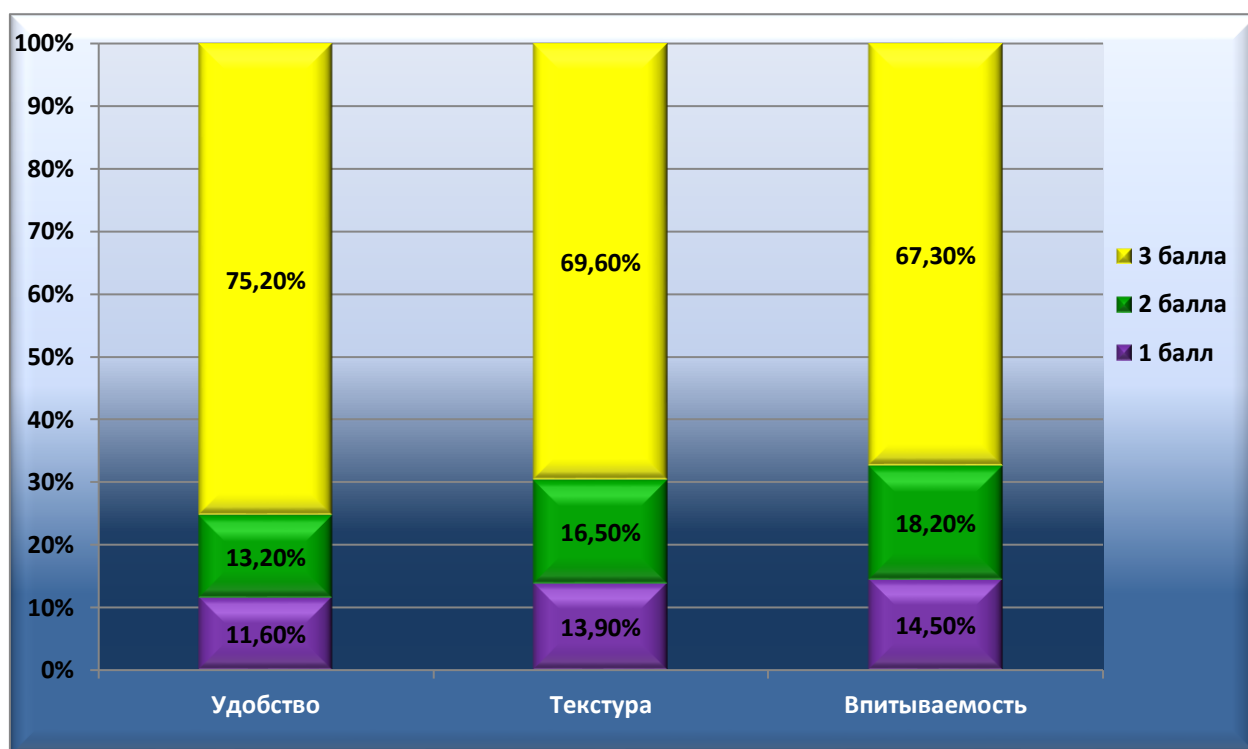


Рисунок 3. Потребительские свойства крема «Имофераза®»

Из рисунка 3 следует, что в подавляющем большинстве случаев исследуемые отметили удобство в нанесении крема (75,20%), хорошую текстуру крема (69,60%) и быстрое его впитывание (67,30%), что позволяло не менять привычный образ жизни и обуславливало их высокую комплаентность.

Заключение

Анализ данных результатов исследования эффективности применения крема «Имофераза®», содержащего иммобилизованный фермент гиалуронидазу, с целью коррекции рубцов различного происхождения после полной репарации тканей (спустя минимум 3 недели после воздействия фактора, вызвавшего формирование рубца) позволяет констатировать высокую эффективность данного косметического средства, что выражалось в достоверном уменьшении данных объективных и субъективных симптомов рубцовых изменений кожи. Важно отметить быструю редукцию исследуемых признаков при воздействии крема, что проявлялось достоверными изменениями показателей уже через 4 недели от начала его применения на

поражённую область. На период окончания наблюдения за участниками исследования (через 8 недель) расчёт средних значений динамики показателей Ванкуверской шкалы, отражающей выраженность рубцовых изменений кожи, показал их снижение на 55,65%, что характеризует выраженную эффективность применения данного средства при хорошей переносимости и высоких потребительских свойствах, отвечающих современным требованиям.

Список используемой литературы

1. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. СПб.: ОАО «Искусство России» 2007. 224с.
2. Сафонов И. Лечение и коррекция рубцов. Атлас / Игорь Сафонов ; пер. с англ. – М. : МЕДпресс-информ, 2015. – 216
3. Durani P, McGrouther DA, Ferguson MWJ. Current scales for assessing human scarring: a review. *J Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surg* 2009;62:703–20.
4. С.В. Ключарева, О.С. Нечаева, И.Г. Курганская Патологические рубцы в практике дерматокосметолога – новые возможности терапии препаратом «Эгаллохит» («Галадерм») *Вестник Эстетической Медицины*, 2009; 2 с 1-8
5. В.В. Шафранов, А.В. Таганов, В.В. Гладько, Г.А. Флакс, В.В. Мордовцева, А.В. Письменскова Дифференциальная диагностика келоидных и гипертрофических рубцов, основанная на различиях в кожной чувствительности *VestnDermatolVenereol* 2011; 4: 53–55
6. Karsai S, Roos S, Hammes S, Raulin C. Pulsed dye laser: what's new in non-vascular lesions? *J EurAcadDermatolVenereol* 2007;21:877–90.
7. Юцковская Я.А., Тарасенкова М.С., Наумчик Г.А. и др. Постоперационная профилактика патологических рубцов кожи в

- практике косметологии и пластической хирургии.— 2010.— № 1 (7).— С. 51—54.
8. Tredget E.E., Shankowsky H.A., Pannu R. et al. Transforming growth factor_beta in thermally_injured patients with hypertrophic scars: effects of interferon alpha_b // *Plast. Reconstr. Surg.*— 2008.— Vol. 102 (5).— P. 1317—1328
 9. Л.Д. Калюжная, Е.А. Бардова Дифференцированный подход к лечению рубцов Український журнал дерматології, венерології, косметології № 3 (46) 2012 83 83-88
 10. Фисталь Н.Н Профилактика и лечение послеожоговых рубцов Вісник ВДНЗУ., Том 13, Випуск 1(41)223-227
 11. Мухамадиева К.М., Немчанинова О.Б. Профилактика и лечение рубцов кожи с учётом иммунных показателей // *Вестник Авиценны (ПаемиСино)*. 2011. № 4. С.85-88, автора - 0,25 п.л.
 12. Cervelli V., Gentile P., Spallone D., Nicoli F., Verardi S., Petrocelli M., Balzani A. Ultrapulsed fractional CO2 laser for the treatment of post-traumatic and pathological scars // *J. Drugs Dermatol.* 2010. - Vol 9, N11. - P.1328-1331.
 13. Sullivan T. Smith J., Kermode et al. Rating the burn scar // *J Burn care Rehabil.* -1990.-T11.-№3-C.256-260.