

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

Ю.Н.Перламутров, К.Б.Ольховская✉

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Цель исследования: оценка эффективности косметического средства, содержащего стабилизированную гиалуронидазу в коррекции рубцовых изменений кожи.

Материалы и методы. В исследование были включены 1622 участника в возрасте от 18 до 45 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.

У 100% пациентов применяли крем Имофераза®, содержащий иммобилизованную гиалуронидазу, что обеспечивает длительное действие фермента в очаге. Крем наносили на область рубца 2 раза в день в течение 8 нед.

Клиническую эффективность крема Имофераза® оценивали через 4 и 8 нед от начала применения.

Для оценки выраженности субъективных симптомов, психологического и физического дискомфорта, вызванного наличием рубца, проводилось тестирование по анкете. Также на каждом визите производилась регистрация нежелательных явлений.

Результаты. В результате применения крема Имофераза® на область рубцовых изменений кожи было отмечено статистически значимое уменьшение интенсивности диспигментации через 4 нед от начала его использования и снижение данного показателя к окончанию периода наблюдения на 56,05%. Показано достоверное уменьшение интенсивности кровенаполнения рубцовой ткани и к концу наблюдения, а изменение средних значений данного показателя составило 38,86%. В результате проведения исследования было установлено выраженное влияние крема Имофераза® на толщину рубцов, что проявлялось достоверным уменьшением средних значений данного показателя через 1 мес, и к концу терапии уменьшение высоты рубцов составило 68,47%. НЯ, требующих отмены крема или уменьшение кратности его нанесения не было установлено.

Заключение. Анализ результатов исследования эффективности применения крема Имофераза® с целью коррекции рубцов различного происхождения после полной репарации тканей (спустя минимум 3 нед после воздействия фактора, вызвавшего формирование рубца), позволяет констатировать высокую эффективность данного косметического средства, что выразилось в достоверном уменьшении данных объективных и субъективных симптомов рубцовых изменений кожи.

Ключевые слова: рубцовые изменения кожи, психологический дискомфорт, косметическая коррекция, стабилизированная гиалуронидаза, высокая эффективность, хорошая переносимость.

✉olhovskaya_kira@mail.ru

Для цитирования: Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Эффективность крема, содержащего стабилизированную гиалуронидазу, для коррекции рубцовых изменений кожи. Consilium Medicum. Дерматология (Прил.). 2017; 1:

The effectiveness of the cream containing stabilized hyaluronidase for the correction of cicatricial skin changes

Iu.N.Perlamutrov, K.B.Olkhovskaia✉

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Aim: evaluation of the effectiveness of cosmetic products containing stabilized hyaluronidase in the correction of cicatricial changes in the skin.

Material and methods. The study included 1622 patients in age 18–45 years: 665 (41%) men and 957 (59%) of women with post-traumatic (698–43.03%), burn (98–6.04%) and iatrogenic (826–50.92%) scars. 372 (22.93%) patients had normal scars types of scarring of the skin, 1250 (77.07%) – hypertrophic.

100% patients applied the cream Imoferasa® containing immobilized hyaluronidase, which ensures long lasting action of the enzyme in the hearth. The cream is applied to the scar area 2 times a day for 8 weeks. Clinical efficacy of a cream Imoferasa® was evaluated after 4 and 8 weeks from the start of application. To assess the severity of subjective symptoms, psychological and physical discomfort, caused by the presence of the scar, testing was done on the questionnaire. At each visit has been registered adverse events.

Result. As a result of application of the cream Imoferasa® on the area of cicatricial changes in the skin, it was observed a statistically significant decrease in the intensity of depigmentation after 4 weeks from the beginning of its use and reduction of this indicator by the end of the period of 56.05%. Shown significant decrease in intensity of blood circulation in the scar tissue and the end of the observation, and the change of average values of this indicator amounted to 38.86%. As a result of the study, it was found a marked effect of cream Imoferasa® on the thickness of the scar, which was manifested by a reliable decrease of the average values of this index after 1 month, by the end of the therapy reducing the height of scars made 68.47%. Adverse events requiring discontinuation of the cream or reducing the multiplicity of its application was not installed.

Conclusion. The analysis of the results of research of efficiency of application of the cream Imoferasa® for correction of scars reveals high efficiency of the cosmetic product that was expressed in authentic reduction of the data of objective and subjective symptoms of scarring of the skin.

Key words: cicatricial skin changes, psychological discomfort, cosmetic correction, stabilized hyaluronidase.

✉olhovskaya_kira@mail.ru

For citation: Perlamutrov Yu.N., Olkhovskaya K.B. The effectiveness of the cream containing stabilized hyaluronidase for the correction of cicatricial skin changes. Consilium Medicum. Dermatology (Suppl.). 2017; 1:

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 акту-

альность 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

Таблица 1. 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, мм	Плоский рубец	0
	Менее 2	1
	2–5	2
	Более 5	3

Табл. 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

психоэмоциональную сферу, социальный статус и общественную адаптацию. 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].

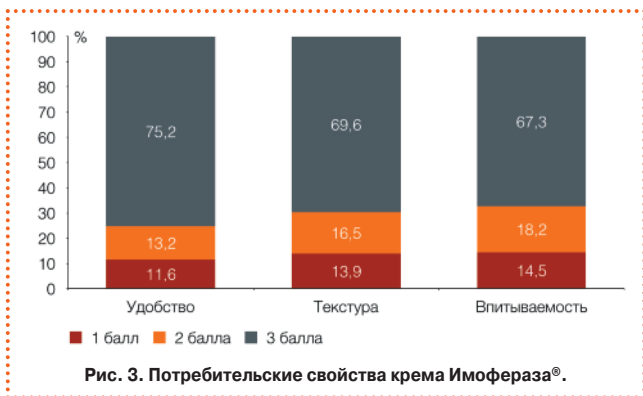
Рост рубца, красная или синюшная окраска, зуд, парестезии и гиперкератоз наблюдаются в первые месяцы после заживления раны, начиная с 5–6-го мес явления воспаления и прогрессирования рубца прекращаются, он бледнеет, снижается его высота над уровнем окружающих тканей, рубец становится более мягким и эластичным. 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 [6–8] 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).



фат), составляющие основу матрикса соединительной ткани. В результате деполимеризации (разрыва связи между С1 ацетилглюкозамин и С4 глюконовой и индурановой 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 раз-

работка отечественных ученых – стабилизированная гиалуронидаза – активно используется в медицине и в косметологии. Имобилизация молекулы фермента позволяет повысить его активность в 1,5 раза по сравнению с нативной гиалуронидазой, пролонгирует его действие и снижает риск развития нежелательных явлений (НЯ) и аллергических реакций. Стабилизированная гиалуронидаза оказывает протеолитическое действие непосредственно на ткань рубца, подавляет пролиферацию соединительно-тканевых структур, повышает активность трофических процессов, снижая выраженность отека.

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 $31,28 \pm 4,15$ года) 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 нед от воздействия этиологического фактора и не позднее 3 мес 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 2 раза в день в течение 8 нед.

Клиническую эффективность крема Имофераза® оценивали через 4 и 8 нед от начала применения косметического средства в сравнении с показателями обследования, зарегистрированных 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 T.Sullivan и соавт. в 1990 г. (табл. 1) [13].

Для оценки выраженности субъективных симптомов, психологического и физического дискомфорта, вызванного наличием рубца, проводилось тестирование исследуемых по анкете, представленной в табл. 2.

Кроме того, на каждом визите оценивалась переносимость применения крема Имофераза®. С этой целью производилась регистрация 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 применением 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, вошед-

ших в исследование, являлась динамика данных Ванкуверской шкалы (рис. 1).

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, у 291 (17,94%) – 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 нед 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 плотноэластичную 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 $1,67 \pm 0,12$ балла, что отражало преобладание плотноэластичной и упругой консистенции рубцов. На втором визите (через 1 мес) отмечено статистически значимое снижение среднего показателя эластичности до $1,15 \pm 0,02$ балла ($p < 0,05$), 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 (22,9%) пациентов, 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 1 мес, 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 $0,91 \pm 0,11$ балла на первом визите до $0,19 \pm 0,08$ балла на третьем ($p < 0,05$); рис. 2.

Согласно результатам проведенного анкетирования при скрининге, психологический дискомфорт из-за наличия рубца 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 3 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 (см. рис. 2), что проявлялось достоверным снижением данного показателя в среднем на 17,07%.

На каждом визите производилась оценка переносимости местного применения исследуемого косметического средства. Ня, 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).

В подавляющем большинстве случаев исследуемые отметили удобство в нанесении крема (75,2%), хорошую текстуру крема (69,6%) и быстрое его впитывание (67,3%), что позволяло не менять привычный образ жизни и обуславливало их высокую комплаентность.

Заключение

Анализ результатов исследования эффективности применения крема Имофераза®, содержащего иммобилизованный фермент гиалуронидазу, с целью коррекции рубцов различного происхождения после полной репарации тканей (спустя минимум 3 нед после воздействия фактора, вызвавшего формирование рубца), позволяет констатировать высокую эффективность данного косметического средства, что выразилось 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 нед от начала его применения на пораженную область. На период окончания наблюдения за участниками исследования (через 8 нед) расчет 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.

Литература/References

1. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. СПб.: Искусство России, 2007; с. 224. / Ozerskaia O.S. Rubtsy kozhi i ikh dermatokosmetologicheskaja korrektsiia. SPb.: Iskusstvo Rossii, 2007; s. 224. [in Russian]
2. Сафонов И. Лечение и коррекция рубцов. Атлас. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2015; с. 216. / Safonov I. Lechenie i korrektsiia rubtsov. Atlas. Per. s angl. M.: MEDpress-inform, 2015; s. 216. [in Russian]
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. Ключарева С.В., Нечаева О.С., Курганская И.Г. Патологические рубцы в практике дерматокосметолога – новые возможности терапии препаратом «Эгаллохит» («Galaderm»). *Вестник эстетической медицины*. 2009; 2: 1–8. / Kliuchareva S.V., Nechaeva O.S., Kurganskaia I.G. Patologicheskie rubtsy v praktike dermatokosmetologa – novye vozmozhnosti terapii preparatom «Egallokhit» («Galaderm»). *Vestnik esteticheskoi meditsiny*. 2009; 2: 1–8. [in Russian]
5. Шафранов В.В., Таганов А.В., Гладыко В.В. и др. Дифференциальная диагностика келоидных и гипертрофических рубцов, основанная на различиях в кожной чувствительности. *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2011; 4: 53–5. / Shafra-nov V.V., Taganov A.V., Glad'ko V.V. i dr. Differentsial'naia diagnostika keloidnykh i gipertroficheskikh rubtsov, osnovannaia na razlichiiakh v kozhnoi chuvstvitel'nosti. *Vestn. dermatologii i venerologii*. 2011; 4: 53–5. [in Russian]
6. Karsai S, Roos S, Hammes S, Raulin C. Pulsed dye laser: what's new in non-vascular lesions? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 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): 51–4. / Iutskovskaia Ia.A., Tarasenkova M.S., Naumchik G.A. i dr. Postoperatsionnaia profilaktika patologicheskikh rubtsov kozhi v praktike kosmetologii i plasticheskoi khirurgii. 2010; 1 (7): 51–4. [in Russian]
8. Tredget EE, Shankowsky HA, Pannu R et al. Transforming growth factor_beta in thermally injured patients with hypertrophic scars: effects of interferon alpha_b. *Plast Reconstr Surg* 2008; 102 (5): 1317–28.
9. Каложная Л.Д., Бардова Е.А. Дифференцированный подход к лечению рубцов. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2012; 3 (46): 83–8. / Kaliuzhnaia L.D., Bardova E.A. Differentsirovannyi podkhod k lecheniu rubtsov. *Ukraïns'kii zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 2012; 3 (46): 83–8. [in Russian]
10. Фисталь Н.Н. Профилактика и лечение послеожоговых рубцов. *Вісник ВДНЗУ. Т. 13. Випуск 1 (41): 223–7. / Fista! N.N. Profilaktika i lechenie posleozhogovykh rubtsov. Visnik VDNZU. T. 13. Vipusk 1 (41): 223–7. [in Russian]*
11. Мухамадиева К.М., Немчанинова О.Б. Профилактика и лечение рубцов кожи с учетом иммунных показателей. *Вестник Авиценны (Паеми Сино)*. 2011; 4: 85–8. / Mukhamadieva K.M., Nemchaninova O.B. Profilaktika i lechenie rubtsov kozhi s uchetom immunnykh pokazatelei. *Vestnik Avitsenny (Paemi Sino)*. 2011; 4: 85–8. [in Russian]
12. Cervelli V, Gentile P, Spallone D et al. Ultrapulsed fractional CO2 laser for the treatment of post-traumatic and pathological scars. *J Drugs Dermatol* 2010; 9 (11): 1328–31.
13. Sullivan T, Smith J, Kermode J et al. Rating the burn scar. *J Burn care Rehabil* 1990; 11 (3): 256–60.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Перламутров Юрий Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, заслуженный врач РФ
Ольховская Кира Брониславовна – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: olhovskaya_kira@mail.ru