

# Оценка противорубцовой эффективности препарата Ферменкол®

Часнойть А.Ч.<sup>1</sup>, Жилинский Е.В.<sup>1</sup>, Серебряков А.Е.<sup>1</sup>, Тимошок Н.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

<sup>2</sup>Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь

Chasnoits A.Ch.<sup>1</sup>, Zhilinski E.V.<sup>1</sup>, Serabrakou A.E.<sup>1</sup>, Tsimashok N.Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Minsk City Emergency Hospital, Belarus

## Antiscar efficiency evaluation of Fermenkol®

**Резюме.** Описаны результаты оценки противорубцовой эффективности применения геля и раствора для энзимной коррекции Ферменкол® у пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами кожи различной этиологии. Полученные данные свидетельствуют о том, что Ферменкол® является достоверно эффективным средством для лечения и профилактики рубцов и может быть рекомендован для широкого использования в комбустиологии, пластической и общей хирургии.

**Ключевые слова:** гипертрофический рубец, келоидный рубец, Ферменкол®, энзимная коррекция, электрофорез, фонофорез.

**Summary.** The article describes the results of the evaluation antiscar effectiveness of the gel and solution for enzyme correction Fermenkol in patients with hypertrophic and keloid scars of various etiologies. The findings suggest that Fermenkol is a reliably effective remedy in scar treatment and can be recommended for wide use in burn, plastic and general surgery.

**Keywords:** hypertrophic scar, keloid scar, Fermenkol, enzyme correction, electrophoresis, phonophoresis.

Образование рубцов – естественный результат заживления глубоких кожных дефектов, возникших в результате травм, ожогов, операций и заболеваний, результат, без которого не может существовать ни один живой организм [1–3, 5, 7]. Согласно аналитическим данным ВОЗ, в мире ежегодно получают травмы около 50 млн человек, более 100 млн подвергаются хирургическим вмешательствам, после которых остаются рубцы [2]. Келоидные и гипертрофические рубцы наблюдаются у 1,5–4,5% общей популяции, а по данным W. Chernoff –

у 10% [4, 8]. У 70% выживших обожженных пациентов присутствуют гипертрофические и келоидные рубцы. Более 4 млн человек страдают от рубцовых деформаций после глубоких и распространенных ожогов [2]. Диагностика патологических рубцов не представляет больших трудностей и базируется на анамнестических данных и клинических проявлениях. Однако, несмотря на пристальный интерес ученых к данной проблеме, до сих пор степень понимания происходящих в тканях процессов оставляет желать лучшего и нередко сводится к эмпиризму. Многие вопросы про-

филактики развития и консервативного лечения патологических рубцов кожи требуют дальнейшего изучения и совершенствования. Отсутствие методик объективного контроля значительно затрудняет оценку эффективности воздействия на рубцовую ткань тех или иных медикаментозных препаратов, а гистологическая диагностика не всегда возможна.

Рубцовая ткань не является идентичной той ткани, которую заменяет, и обладает более низкими функциональными свойствами. По характеру рубцового процесса выделяют гипертрофические, келоидные, атрофические и нормотрофические рубцы. С клинической точки зрения наибольший интерес вызывают гипертрофические и келоидные рубцы. Нередко в связи с недостаточно четкими признаками каждого из них понятия эти смешиваются. Все грубые рубцы часто называют келоидными. Между тем для каждой группы рубцов имеются свои характерные клинические и морфологические признаки.

**Гипертрофические рубцы** встречаются наиболее часто, они представляют не только эстетическую, но зачастую и функциональную проблему, так как формируют контрактуры, синдактилии, микростомы, изъязвляются и малигнизируются. Гипертрофические рубцы обычно толстые, плотные, с бугристой поверхностью, покрытой гиперкератозом, нередко

с поперечными трещинами (рис. 1). Участки, подвергаемые постоянной травматизации, могут изъязвляться. Гипертрофическая часть рубцов без четких границ переходит в атрофическую, которая постепенно сливается с окружающей кожей [2]. Гипертрофические рубцы никогда не распространяются за пределы зоны повреждения. Их формы и размеры могут быть разнообразными – от узких тяжей и перепончатых складок до обширных рубцовых массивов и полей.

Гипертрофические рубцы начинают формироваться через 2–3 недели после заживления ран (при ожоге 2–3 степени по МКБ-10), в течение 3–4 месяцев отмечается их рост, затем рассасывание, и к 6–12 месяцам они приобретают четкие очертания, отграничиваясь от атрофической части и неповрежденной кожи. К 1–1,5 годам наступает стабилизация процесса [3]. В развитии гипертрофических рубцов ведущую роль играют



два фактора порознь или одновременно: 1) размер раневого дефекта, заживающий вторичным натяжением (рубцевание); 2) постоянная травматизация рубца, если он расположен продольно относительно оси конечности в области сустава.

Постоянная травматизация, надрывы и изъязвления рубцов поддерживают хронический воспалительный процесс, приводящий к его усугублению, препятствуют рассасыванию и размягчению рубца. Гипертрофические рубцы характеризуются расслоением и слущиванием рогового слоя эпидермиса с патоморфологией хронического воспалительного процесса.

Гистологически келоидные и гипертрофические рубцы имеют ряд отличий, однако клинически они схожи между собой. Послеожоговые рубцы в большинстве случаев имеют вид гипертрофических.

**Келоидные рубцы** более стойкие, чем гипертрофические, с трудом поддаются лечению. Для них характерно резко выраженное избыточное разрастание рубцовой ткани, нередко с причудливыми очертаниями. Келоидные рубцы отличаются спонтанным образованием даже при поверхностных повреждениях, безудержным ростом, резко выраженными явлениями воспаления и распространением на неповрежденные участки кожи. Их рост начинается

через 1–3 месяца после заживления ран. Нередко такие рубцы образуются на нефункциональных участках тела, после небольших травм или заживления ран первичным натяжением, после уколов, прививок, укусов насекомых, угревой сыпи, ожогов 2–3 степени по МКБ-10 [2]. Площадь келоидного рубца многократно превышает площадь предшествующей раны. Основной признак келоида – упорное прогрессирование, распространение на неповрежденные окружающие ткани. Келоидные рубцы четко очерчены, возвышаются над кожей (рис. 2). Поверхность их гладкая, блестящая, консистенция упругая, пальпация болезненная. Почти никогда не изъязвляются. Иногда дифференциальная диагностика

Рисунок 2 Послеожоговый келоидный рубец



бывает затруднена, поскольку рубцы могут сочетать в себе признаки и тех и других [3].

Гистологическое строение келоидных рубцов довольно типично. Рубец покрыт ровным, без выростов в подлежащую ткань слоем эпидермиса. У растущего эпидермиса множество очагов роста. Морфологическую основу келоида составляет избыточно растущая незрелая соединительная ткань с большим количеством атипичных, гигантских фибробластов, длительное время находящихся в активном состоянии [1–3].

Патогенез келоидных рубцов неизвестен. Некоторые ученые расценивают их как доброкачественные опухоли. Наличие в келоидах незрелой соединительной ткани, длительная функциональная активность фибробластов свидетельствуют о роли эндокринных нарушений, в частности об угнетении коры надпочечников и ослаблении ингибирующего влияния кортикостероидов на фибробласты. В пользу этого говорит индивидуальная предрасположенность и абсолютное преобладание пациентов молодого возраста.

Необходимость предотвращения избыточного рубцеобразования после ожогов, хирургических вмешательств и травм является

актуальной научно-практической задачей. Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения ран различного генеза и тактики послеоперационного ведения больных, образование грубых деформирующих рубцов составляет одну из серьезных проблем современной медицины. Возникающие косметические и функциональные дефекты доставляют психологический дискомфорт пациенту, нарушая социальную адаптацию человека, отрицательно влияют на качество его жизни. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения патологического рубцевания после операций и травм широко обсуждаются на страницах отечественной и зарубежной печати, однако мнения специалистов и ученых остаются крайне противоречивыми.

Для лечения гипертрофических рубцов, особенно на начальных стадиях развития, используют консервативные методы: введение в ткань рубца гормонсодержащих препаратов, криотерапию, физиотерапию, санаторно-курортное лечение. Иссечение гипертрофического рубца и пластическое закрытие раны с последующим курсом противорецидивных мероприятий – радикальный способ лечения. В последние годы в коррекции рубцов появились успешные попытки применения природного

комплекса изоферментов коллагеназы молекулярной массой от 23 до 36 кДа – Ферменкола® [4, 5, 8].

Цель настоящего исследования – дать оценку противорубцовой эффективности применения геля и раствора для энзимной коррекции Ферменкола® у пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами кожи различной этиологии.

Нами было проведено открытое нерандомизированное параллельное выборочное исследование. В исследовании приняли участие 23 пациента обоего пола с гипертрофическими и келоидными рубцами в возрасте от 21 до 58 лет, находящихся на лечении в Республиканском ожоговом центре на базе УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Минска» и амбулаторно. Данные пациенты на момент анализа включения/исключения их в группу испытуемых имели рубцы (не более года с момента образования) без дефектов эпидермиса площадью до 3% общей площади поверхности тела.

Пациенты не имели тяжелых сопутствующих заболеваний и не получали дополнительной противорубцовой медикаментозной терапии и физиотерапевтического лечения. Все пациенты были разделены на три группы.

1 группа (n=6) – пациенты, у которых коррекция рубцов проводилась

с применением аппликаций геля Ферменкол® (2–3 раза в день в течение 30 дней);

2 группа (n=7) – пациенты, у которых коррекция рубцов проводилась с применением фонофореза с гелем Ферменкол® (10 процедур – перерыв 1 неделя – 10 процедур);

3 группа (n=10) – пациенты, у которых коррекция рубцов проводилась с применением электрофореза с раствором Ферменкол® (10 процедур – перерыв 1 неделя – 10 процедур).

Ферменкол® представляет собой гетерогенный полипептидный ферментный препарат, состоящий из спектра изоферментов коллагеназ гидробионтов. Входящие в Ферменкол® коллагенолитические протеазы имеют молекулярные массы 36 кДа, 35 (I) кДа, 35 (II) кДа, 32 кДа, 28 кДа, 25 (I) кДа, 25 (II) кДа, 25 (III) кДа, 23 кДа. Комплекс проявляет не только коллагенолитическую, но и общую протеолитическую активность. Это означает, что действие ферментного комплекса не ограничено только гидролизом тройной спирали нативного коллагена, происходит разрушение фрагментов коллагена, вплоть до отдельных аминокислот. Вместе с тем полипептиды, входящие в его состав, обладают не только коллагенолитической, но и общей протеолитической и гликолитической активностью. Таким

образом, препарат оказывает комплексное воздействие на все компоненты патологического рубца.

Нами использовался Ферменкол® в виде двух готовых к применению лечебных форм (рис. 3).

Первая лечебная форма – гель, в который входит комплекс коллагеназ Ферменкол®. Основа геля состоит из глицерина, глицерилполиакрилата, диазолинидил мочевины, метилпарабена, пропилпарабена, пропиленгликоля и воды. Гель предназначен для местного применения в виде аппликаций. Гель имеет водную основу, представляет собой прозрачную массу, выпускается в тубах по 30 г. В 1 грамме геля содержится 0,1 мг активного вещества.

Вторая лечебная форма – лиофилизированный порошок (4 мг во флаконе). Порошок перед применением необходимо растворить в кон-

диционированном растворителе – препарате Солактин®.

Состав растворителя Солактин® (с указанием конечной концентрации компонентов): калий лимоннокислый однозамещенный дигидрат – 0,35%; калия гидроксид – 0,15%; кальция хлорид – 0,10%; эуксил – 0,10%. Ионный и молекулярный состав растворителя Солактин® обеспечивает стабилизацию многокомпонентного полипептидного препарата Ферменкол® в водной фазе, ингибирует перекрестный гидролиз полипептидов, угнетает пролиферацию бактерий. Солактин® предназначен для приготовления раствора Ферменкола для проведения лечебного электрофореза.

Оценка рубцовых изменений проводилась с использованием модифицированной (Baryza M.J., Baryza G.A., 1995) шкалы Vancouver Scar Scale – универсальной шкалы для оценки послеожоговых рубцов, в которую включены все градации наиболее важных симптомов. Десять наиболее значимых признаков рубца, учтенных в шкале: толщина, равномерность толщины, васкуляризация, пигментация, консистенция, изъязвления, температура, зуд и парестезии, прогрессирование, чувствительность. Каждому критерию давалась оценка в баллах от 0 до 3–4. Данные заносились в специально разработанную инди-

**Рисунок 3** Гель (справа) и набор для энзимной коррекции (слева) Ферменкол®



видуальную карту наблюдения за пациентом. Также нами проводилось измерение толщины кожной складки в области рубца с использованием штангенциркуля. При первичном осмотре определялась сумма баллов (максимум – 32), состояние рубцовой ткани протоколировалось и фотографировалось. Повторные осмотры проводились согласно назначенному методу лечения после первого и второго курсов лечения. При каждом осмотре определялась сумма баллов, сравнивалась с предыдущей с использованием параметрического критерия Стьюдента.

В 1 группе пациентов аппликации геля Ферменкол® проводились после предварительной очистки участка кожи (рубца) растворами антисептиков. Затем легкими движениями наносился гель Ферменкол®, без втирания в исследуемую область. Периодичность процедур составляла 2–3 раза в день, длительность курса – 30 дней.

С использованием геля Ферменкол® в виде аппликаций пролечено 16 рубцов различной локализации и размера (средняя площадь  $230,5 \pm 70,7$  см<sup>2</sup>). Достоверных различий по каждому отдельному признаку не наблюдалось,

однако уже через 2 недели применения геля Ферменкол® пациенты отмечали положительные изменения: размягчение рубцовой ткани, снижение зуда, незначительное уменьшение гиперпигментации и признаков воспаления в зоне рубцов.

Через 1 месяц применения геля Ферменкол® в виде аппликаций субъективно значительно замедлилось прогрессирование рубцовой ткани, уменьшились зуд и парестезия, эпителизовались мелкие изъязвления и эксфолиации, несмотря на отсутствие статистически значимого результата (рис. 4). Толщина складки в области рубца через 1 месяц аппликаций достоверно снизилась в среднем с  $4,3 \pm 1,5$  до  $3,7 \pm 1,7$  мм ( $p < 0,05$ ).

Во 2 группе (фонофорез с гелем) после предварительной очистки рубцовой поверхности растворами антисептиков гель Ферменкол® наносился тонким слоем, размазывался шпателем с последующим введением за счет механических



сил акустического поля в режимах: плотность потока энергии не более  $300 \text{ мВт/см}^2$  при применении в области туловища и конечностей, не более  $200 \text{ мВт/см}^2$  при применении в области лица. Продолжительность процедуры составляла 3–5 минут на одну область. Длительность курса – 10–12 процедур ежедневно в одно и то же время суток с интервалом между курсами 7–10 дней.

С использованием геля Ферменкол® в виде фонофореза пролечено 10 рубцов различной локализации и размера (средняя площадь составила  $28,7 \pm 16,7 \text{ см}^2$ ). После первого курса фонофореза наблюдалось отсутствие изъязвлений в области рубцов. То же наблюдалось и через 1 месяц терапии (рис. 5).

Через 1 месяц применения фонофореза с гелем Ферменкол® на-

блюдались следующие статистически значимые ( $p < 0,05$ ) изменения: замедлилось прогрессирование рубцовой ткани; уменьшились зуд и парестезия; эпителизовались мелкие изъязвления и эскориации; уменьшилась пигментация; уменьшилось возвышение рубцов относительно здоровой кожи; увеличилась равномерность рубцов; уменьшилась толщина складки, измеренная штангенциркулем (табл. 1).

У пациентов 3 группы введение раствора для энзимной коррекции Ферменкол® осуществлялось методом лекарственного электрофореза. Лечебным электродом являлся анод, электродная прокладка катода смачивалась физиологическим раствором. Плотность тока – не более  $0,2 \text{ мА/см}^2$  при локализации рубца

**Рисунок 5** Послеожоговые гипертрофические рубцы лица до (слева) и после (справа) 2 курсов фонофореза с гелем Ферменкол®



Таблица 1. Изменение рубцов после фонофореза с гелем Ферменкол®

№	Признак рубца	Баллы		
		До лечения	После 1 курса	После 2 курса
1	Толщина, мм	2,44±0,18*	2,11±0,24	1,33±0,23*
2	Равномерность толщины	1,39±0,30*	1,39±0,30	0,67±0,18*
3	Васкуляризация	2,00±0,18	1,78±0,17	1,83±0,19
4	Пигментация	0,67±0,27*	0,61±0,72	0,35±0,27*
5	Консистенция	1,17±0,26	1,06±0,22	0,61 ±0,18*
6	Изъязвления	0,22±0,10*	0,00±0,10	0,00±0,10
7	Температура, °С	1,44±0,27	1,23±0,19	0,91±0,11
8	Зуд и парестезии	2,00±0,18	1,39±0,18	0,61±0,14*
9	Прогрессирование	1,67±0,16	0,89±0,14	0,28±0,11*
10	Чувствительность	0,83±0,17	0,83±0,17	0,58±0,16
11	Толщина складки	5,6±0,26*	5,2±0,18	4,3±0,10*

Примечание: \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ).

на туловище или конечностях и не более 0,05 мА/см<sup>2</sup> при локализации рубца на лице. Продолжительность процедуры составляла 20–25 минут, длительность курса – 10–15 процедур. Периодичность процедур: желательно ежедневно в одно и то же время суток, не реже чем через день. Интервал между курсами – 7–10 дней. Исходя из клинической

формы, возраста, площади и глубины рубца, применяли растворы Ферменкол® различной концентрации. Рекомендуемая концентрация для коррекции келоидных рубцов составляла 0,5–1 мг/мл, для гипертрофических – 0,1–0,2 мг/мл. Необходимую концентрацию раствора подбирают, руководствуясь табл. 2.

С использованием электрофореза с раствором Ферменкол® пролечено 16 рубцов различной локализации и размера (средняя площадь составила 260,7±43,7 см<sup>2</sup>) (рис. 6). Достоверно значимые изменения после 1 курса электрофореза (10 процедур): по-

Таблица 2. Рекомендуемая концентрация раствора Ферменкол® в зависимости от вида и стадии рубца

Вид рубца	Рекомендуемая концентрация раствора, мг/мл	Количество Солактина, мл
Гипертрофический «молодой»	0,1	40
Гипертрофический зрелый	0,2	20
Келоидный «молодой»	0,5	8
Келоидный зрелый	1,0	4

**Рисунок 6** Послеоперационные гипертрофические рубцы передней брюшной стенки до (слева) и после (справа) 2 курсов электрофореза с раствором Ферменкол®



бледнение рубца за счет уменьшения васкуляризации, уменьшение плотности и увеличения подвижности рубцовой ткани, уменьшение зуда и прогрессирования роста рубца.

Через 1 месяц применения (2 курса по 10 дней с перерывом 10 дней) электрофореза с раствором Ферменкол® статистически значимо ( $p < 0,05$ ) изменились все показатели за исключением изъязвлений, зуда и парестезий, температуры, которые статистически остались на том же уровне что и после 1 курса электрофореза с тенденцией к уменьшению (табл. 3, рис. 6).

По окончании курса лечения вне зависимости от выбранного метода все больные отмечали значительное субъективное уменьшение выраженности патологических симптомов:

уменьшение площади и толщины рубцов, значительное уменьшение или ликвидацию болей, зуда, парестезий в области рубцов, улучшение качества жизни.

Таким образом, при использовании геля и раствора Ферменкол® после 1 курса лечения статистически достоверно замедляется рост рубца, прекращаются зуд и парестезии, заживают экскориации и изъязвления. В последующем достоверно уменьшается толщина рубца, он бледнеет, исчезают признаки воспаления. Применение лечебного электрофореза и ультразвука с препаратом Ферменкол® позволяет существенно повысить поступление препарата в кожу за счет механизма электрогенного и ультразвукового переноса. Это повышает эффективность введения в ткани покровов тела ферментов,

Таблица 3. Изменение рубцов после электрофореза с раствором для энзимной коррекции Ферменкол®

№	Признак рубца	Баллы		
		До лечения	После 1 курса	После 2 курса
1	Толщина, мм	2,76±0,23*	2,15±0,21*	1,45±0,28*
2	Равномерность толщины	1,65±0,28*	1,24±0,18	0,84±0,18*
3	Васкуляризация	2,85±0,32*	1,92±0,19*	1,25±0,19*
4	Пигментация	2,12±0,29*	1,97±0,12	1,37±0,27*
5	Консистенция	2,36±0,26*	1,88±0,20*	0,96±0,24*
6	Изъязвления	0,12±0,13*	0,00±0,10*	0,00±0,10
7	Температура, °С	2,03±0,17	1,65±0,14	1,56±0,22
8	Зуд и парестезии	2,13±0,31*	1,14±0,18*	0,89±0,14
9	Прогрессирование	2,47±0,22*	1,45±0,19*	0,68±0,18*
10	Чувствительность	1,33±0,25*	0,98±0,15	0,65±0,11*
11	Толщина складки	6,7±0,32*	5,9±0,25	4,9±0,2*

Примечание: \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ).

входящих в его состав, усиливает резорбцию соединительной ткани рубцов. Аппликации геля Ферменкол® могут быть рекомендованы в качестве как лечебного, так и профилактического средства патологического рубцевания после ожогов и заживления глубоких ран различного генеза. Таким образом, противорубцовое средство Ферменкол® является достоверно эф-

фективным средством для лечения рубцов с признаками воспаления и может быть рекомендовано для широкого использования в комбустиологии, пластической и общей хирургии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов А.Е. Рубцы и их коррекция. Очерки пластической хирургии. Том 1. – СПб., 2005.
2. Кошельков Я.Я., Серебряков А.Е. Избранные лекции по комбустиологии и криопатологии: учеб. изд. – Мн.: БелМАПО, 2013. – 122 с.
3. Логвинов С.В., Арий Е.Г., Байтингер В.Ф. Патологические кожные рубцы. – Томск: Печатная мануфактура, 2004. – 140 с.
4. Применение косметического средства Ферменкол® для профилактики и коррекции рубцов кожи: Метод. рекоменд. / под ред. Б.А.Парамонова. – СПб., 2007. – С.23.
5. Стенько А.Г., Борхунова Е.Н. // Пласт. хирургия и косметология. – 2012. – №2. – С.283–287.
6. Berman B., Perez O.A., Konda S. et al. // Dermatol. Surg. – 2007. – 33(11). – P. 1291–1303.
7. Darzi M.A., Chowdri N.A., Kaul S.K., Khan M. // Br. J. Plast. Surg. – 1992. – Vol. 45, N5. – P.374
8. Karimi H., Mobayen M., Alijanpour A. // Asian J. Sports Med. – 2013. – Vol.4, N1. – P.70–75.

Поступила 10.08.2015 г.