

# ФЕРМЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РУБЦОВ КОЖИ

## ЧАСТЬ I.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СПОСОБНОСТИ ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ РАЗРУШАТЬ КОМПОНЕНТЫ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

Патологические рубцы кожи развиваются после повреждений кожи различного типа (ожоги, ранения, оперативные вмешательства), а также при некоторых заболеваниях кожи. Патогенез формирования рубцов кожи сложен и многостадийен [2,3,4,8]. Свой вклад в развитие рубцов вносят многие клетки (лейкоциты, макрофаги, фибробласты, клетки иммунной системы), ростовые факторы, гормоны и цитокины [6]. Независимо от конкретного варианта течения раневого процесса исходом травмы является наличие фиброзно-измененной кожи. Внеклеточный матрикс (ВМ) – это супрамолекулярный комплекс, содержащий разнообразные полисахариды и белки, которые секретируются самими клетками (главным образом, фибробластами) и организуются в упорядоченную сеть. Необходимо отметить, что межклеточный органический матрикс соединительной ткани имеет сложный химический состав и состоит из следующих основных типов молекул: протеогликанов и белков, преимущественно структурных (эластин, коллаген), а также гликозаминогликанов (ГАГ). Встречаются также адгезивные белки (фибронектин, ламинин) [1,4].

Ранее в ряде исследований было установлено, что в келоидных и гипертрофических рубцах снижено влагосодержание по отношению к тканям нормальной кожи [7,12]. Также известно, что одним из основных компонентов внеклеточного матрикса, связывающего воду, является гиалуроновая кислота, обеспечивающая поддержание оптимального водного метаболизма в тканях и в конечном итоге придающая коже тургор, эластичность, молодой и здоровый вид. По химической структуре гиалуроновая кислота представляет собой полисахарид, состоящий из длинных цепочечных молекул со средней молекулярной массой 200–500 и даже превышающей 1 000 кДа. ВМ имеет довольно сложный состав и в каждом конкретном случае (разновидности) вид рубца иной. Эти различия касаются не только клеточных популяций, но и содержания макромолекул, и обнаруживаются даже при анализе соседних участков ткани [8].

*профессор, д.м.н. Парамонов Б.А.*

*к.м.н. Турковский И.И.*

*к.х.н. Антонов С.Ф.*

Для лечения патологических рубцов кожи в настоящее время применяют ферментные препараты (коллагеназы и гиалуронидазы), обеспечивающие гидролиз коллагена и ГАГ в рубцово-измененных тканях и последующее восстановление нормального состава и структуры внеклеточного матрикса. В настоящее время недостаточно хорошо выяснены следующие вопросы:

- какие виды ферментных препаратов обладают наиболее выраженной коллагенолитической и амилотической активностью;

- насколько коллагеназы, подвергая гидролизу пептидные связи, обладают перекрестной амилотической активностью по отношению к полисахаридам (гликозаминогликанам), в частности, к гиалуроновой кислоте.

Целью исследования является: изучить влияние ферментных препаратов на компоненты внеклеточного матрикса рубцов кожи.

### Материалы и методы экспериментальных исследований

В первой серии опытов изучали коллагенолитическую и амилотическую активность следующих видов коллагеназы: «Коллагеназа-КК» (ТИБОХ ДВО РАН, г.Владивосток); «Коллагеназа» из поджелудочной железы убойного скота; «Коллализин» («Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов», г.Санкт-Петербург); «Ферменкол» («ОАО НПК Высокие технологии», г.Санкт-Петербург). Кроме того, изучали сорбент раневой дренирующей биологически активной «Колладиосорб» («Росми», г.Москва) и мазь «Ируксол» («ПЛИВА», г.Загреб, Хорватия).

В ходе биохимических исследований определяли следующие виды активности фермента. Для определения коллагенолитической активности, выражающейся в миллиграммах интактного коллагена, гидролизованного миллиграммом фермента в единицу времени, использовали методику Bourq в модификации Стальной И.Д (1977). Амилитическую активность ферментов оценивали по степени гидролиза крахмала.

Во второй серии опытов проводили сравнительную оценку глубины гидролиза коллагена и гиалуроновой кислоты препаратами коллагеназы и гиалуронидазы методом капиллярной вискозиметрии. В этой серии опытов использовали препараты коллагеназы (а именно, «Ферменкол») и гиалуронидазы («Лидаза»).

Определяли следующие параметры.

В качестве субстрата для оценки действия ферментов использовали концентрированный водный раствор калиевой соли гиалуроновой кислоты (Fluka, BioChemika) и коллагена (Sigma, Collagen from calf skin). Растворы коллагена и гиалуроновой кислоты с исходной концентрацией 10 мг/мл путем последовательных двукратных разведений доводили до 28-кратного разведения.

Исходные растворы коллагена и гиалуроновой кислоты объемом по 5 мл и с концентрацией 10 мг/мл инкубировали в термостате при температурах 22 и 37° С с добавлением к одним образцам растворов коллагеназы (препарата «Ферменкол»), другим – раствора гиалуронидазы («Лидазы») различных концентраций. Далее, после инкубации высокомолекулярного раствора с ферментом, оценивали его характеристическую вязкость  $[\eta]$ , на основании чего рассчитали молекулярную массу растворенного ВМС.

Критерием полноты (глубины) гидролиза была выбрана оценка средней молекулярной массы субстрата – коллагена и гиалуроновой кислоты – после его инкубации с ферментными препаратами: «Ферменколом» и «Лидазой». Поскольку медико-биологический, и, тем более, клинический интерес представляет именно результат средней молекулярной массы, а не детальное знание функции распределения плотности молекулярных весов продукта после его обработки ферментом, в качестве метода оценки молекулярной массы субстрата высокомолекулярного соединения (ВМС) в водном растворе выбрана капиллярная вискозиметрия.

Для оценки значения молекулярной массы растворенного вещества необходимо измерить величину характеристической вязкости раствора высокомолекулярного соединения. Характеристическая вязкость пропорциональна молекулярной массе высокомолекулярного вещества в растворе, и она связана с динамической вязкостью раствора ВМС и растворителя выражением:

$$[\eta] = \lim (\eta - \eta_0) / (\eta_0 \cdot c) \quad \text{при } c \rightarrow 0 \quad (1),$$

где  $[\eta]$  – характеристическая вязкость,  $\eta$  – вязкость раствора,  $\eta_0$  – вязкость растворителя,  $c$  – массовая концентрация ВМС в растворе.

В свою очередь, характеристическая вязкость связана с молекулярной массой и формой молекул соотношением:

$$[\eta] = A \cdot M^\alpha \quad (2),$$

где  $A$  – коэффициент пропорциональности,  $M$  – молекулярная масса,  $\alpha$  – показатель степени, зависящий от формы и размеров молекулы.

Для жестких сферических молекул  $\alpha=0$ ; для гидрофильных молекул, полностью проницаемых для воды,  $\alpha=1$ ; для полностью непроницаемых для воды молекул ВМС  $\alpha=0,5$  [5,11].

Измеряли на капиллярном вискозиметре ВК-4 динамическую вязкость двукратно разбавленных растворов ВМС и, построив далее ряд характеристических вязкостей  $[\eta]_1, [\eta]_2, [\eta]_3, \dots, [\eta]_8$  последовательных разведений, оценили значение предела последовательности:  $\lim (\eta - \eta_0) / (\eta_0 \cdot c)$  при предельном разведении, когда  $c \rightarrow 0$ . Согласно данным о молекулярной массе, установленной из сертификата производителей, оценили коэффициент «А»:  $A = [\eta] / M^\alpha$ , где  $M$  – молекулярная масса в кДа. Калибровочные измерения характеристической вязкости коллагена и гиалуроновой кислоты известной молекулярной массы позволили определить значения « $\alpha$ » для коллагена и гиалуроновой кислоты. Для раствора гиалуроновой кислоты  $\alpha=0,78$ , для раствора коллагена  $\alpha=0,5$ .

## Результаты исследования

В ходе оценки коллагенолитической эффективности препаратов коллагеназы установили, что наиболее высокой протеолитической активностью обладает препарат «Ферменкол». Так, активность данного препарата превышала таковую «Коллагеназы-КК» – в 3,9 раза, «Коллагеназы» – в 5,3 раза, а «Коллализина» – в 7,6 раза.

Препарат «Ферменкол», помимо коллагенолитической, обладал также значительно более выраженной, по сравнению с другими изучаемыми ферментами, амилитической активностью. Так, активность была значительно выше «Коллагеназы-КК» – в 2,6 раза, «Коллагеназы» – в 3,0 раза, «Коллализина» – в 6,2 раза.

В другой серии исследований было установлено, что введение всех указанных ферментов в состав мазевых основ приводит к достоверному снижению активности ферментов. Так, при добавлении ферментов в смесь полиэтиленоксидов активность падает на 40–43%, а в жировую основу – на 70%. В наименьшей степени снижалась активность при изготовлении гелевых рецептур.

Результаты оценки средней молекулярной массы растворенных коллагена и гиалуроновой кислоты после их инкубации с препаратами коллагеназы («Ферменкол») и гиалуронидазы («Лидаза») приведены в таблице 1.

### Молекулярная масса коллагена и гиалуроновой кислоты после их инкубации и термостатирования с препаратами коллагеназы и гиалуронидазы различной концентрации и длительности экспозиции

Ферментный препарат, его концентрация и условия инкубации	Молекулярная масса ВМС в растворе, кДа	
	Коллаген (M±m)	Гиалуроновая к-та (M±m)
Интактный раствор ВМС	320±20	750±40
После инкубации растворов ВМС с ферментами коллагеназой («Ферменкол») и гиалуронидазой («Лидаза»)		
«Ферменкол», 0,01 мг/мл, 24 часа, 22° С	142±20	130±20
«Ферменкол», 0,1 мг/мл, 24 часа, 37° С	5,7±1,2	3±1,0
«Лидаза», 0,4 мг/мл, 24 часа, 22° С	320±20	480±30
«Лидаза», 0,4 мг/мл, 96 часов, 22° С	300 ± 20	44 ± 10

Оценка средней молекулярной массы методом капиллярной вискозиметрии продемонстрировала высокую гидролитическую активность коллагеназы в отношении к гликозаминогликанам, даже более высокую, чем в отношении коллагена. Амилолитическая активность коллагеназы оказалась даже более высокая, чем у гиалуронидазы. Коллагенолитическая же (протеолитическая) активность у гиалуронидазы практически отсутствует.

#### Обсуждение результатов

В течение длительного периода времени для разрушения избыточного внеклеточного матрикса в нашей стране применяли, главным образом, препараты гиалуронидазы – «Лидазу» и «Ронидазу». Вполне понятно, что эти препараты действуют, главным образом, на полисахаридную составляющую внеклеточного матрикса. По этой причине монотерапия гиалуронидазой имеет существенные ограничения. Помимо того, что в массиве рубца остаются нетронутые волокна коллагена, такая терапия в ряде случаев может спровоцировать рост рубца. Это происходит по следующей причине. Фибробласты (миофибробласты), «населяющие» рубец, реагируют на изменение состава окружающего их внеклеточного матрикса (его полисахаридной составляющей) дополнительной продукцией гликозаминогликанов и белков. По этой причине существует необходимость сочетать препараты коллагеназы и гиалуронидазы. В этом случае гиалуронидаза не только разрушает один из компонентов избыточного внеклеточного матрикса – гликозаминогликаны. За счет этого достигается своеобразное «разрыхление» матрикса, что значительно облегчает проникновение в массив рубца молекул коллагеназы. Препараты «Ферменкол» и «Ферменкол-гель», обладающие выраженной амилолитической активностью, могут использоваться в виде монотерапии, но эффективность их применения возрастает

в сочетании с гиалуронидазой. В связи с появлением современного препарата «Лонгидаза» возможности терапии еще более расширились. Особенности клинического применения ферментных препаратов будут приведены в следующей части статьи.

#### Список литературы:

1. Албертс Б., Брей Б., Льюис Дж., Рэфф М, Робертс К., Уотсон Дж.. Молекулярная биология клетки: в 3-х т. 2-е изд. Т.2.%: Пер. с англ. – М., Мир, 1993-539с.
2. Аничков Н.Н., Волкова К.Г., Гаршин В.Г. Морфология заживления ран. – М.: АМН, 1951. – 438 с.
3. Болховитинова Л.А., Павлова М.Н. Келоидные рубцы. М.: Медицина. – 1977. – 124 с.
4. Виноградов В.В. Формирование межклеточного вещества соединительной ткани в процессе ее гистогенеза и репаративной регенерации. Дис. докт. мед. наук.-Новосибирск, 1968- 524с.
5. Волькенштейн М.В. Биофизика. – М.: Наука, 1981, 576 с.
6. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция//Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1990. – 592 с
7. Кузнецов А.Н., Турковский И.И., Парамонов Б.А., Панферов А.А., Климова О.А., Жадаев А.В. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2007, т. 143, №5, с.560-562.
8. Логвинов С.В., Арий Е.Г., Байтингер В.Ф. Патологические кожные рубцы. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2004. – 140 с.
9. Применение косметического средства «Ферменкол» для профилактики и коррекции рубцов кожи: Методические рекомендации. – Под ред. Б.А. Парамонова.- СПб.- С.23.
10. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С.63–64.
11. Тенфорд Ч. Физическая химия полимеров. – М.: Химия, 1965, 238 с.
12. Babu M., Padma Bai, Sguna L., Ramachandran K., Ramakrishnan K.M.: Differentiation of keloid and hypertrophic scar: Correlation of water proton relaxation times with the duration of the scar. *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR*, 25: 113-120, 1999.

# ФЕРМЕНКОЛ®

Противорубцовый Эффект

## ИСКУССТВО ОБНОВЛЕНИЯ



- Разрушение основных компонентов рубца – коллагеновых волокон и гиалуроновой кислоты
- Глубокий гидролиз избыточного коллагена рубцовой ткани
- Избирательная активность по отношению к патологическому коллагену
- Уменьшение толщины эпидермиса, сосочкового слоя, количества сосудов в рубцово-измененной коже
- Выраженный Противорубцовый Эффект в кратчайшие сроки



+7 (812) 327 54 47  
+7 (812) 274 55 06

[WWW.FERMENCOL.RU](http://WWW.FERMENCOL.RU)

EnTher®

# ФЕРМЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РУБЦОВ КОЖИ

## ЧАСТЬ II. ПРИМЕНЕНИЕ ФЕРМЕНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РУБЦОВ КОЖИ

профессор, д.м.н. Парамонов Б.А.

к.м.н. Турковский И.И.

к.х.н. Антонов С.Ф.

Необходимость использования ферментных препаратов при лечении рубцов кожи с недавних пор вполне очевидна. Вместе с тем, в ряде руководств [1,3] тактика использования препаратов из указанных групп отражена достаточно невнятно не только в методической части, но и в связи с прочими методами лечения. Все это обусловило необходимость написания данной работы.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### *Общая характеристика пациентов*

Исследование базируется на данных обследования и лечения пациентов с рубцами кожи на базе кафедры пластической и эстетической хирургии СПбМАПО, в клинике пластической хирургии и косметологии МСЧ №70, в медицинских центрах: ООО «Демос» и ООО «Средний, 5» за период с 2002 по 2012 гг.

Всего наблюдали 690 пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами кожи. Распределение пострадавших по полу, возрасту, локализации рубца, срокам возникновения рубца, этиологическим причинам, вызвавшим образование рубца, приведено в таблицах 1–3. В градацию «травма» включены пациенты (20), у которых в результате повреждения кожного покрова образовались раны, заживление которых происходило долго. Итогом травмы явилось образование рубцов кожи. Сюда же включены пациенты, у которых рубцы возникали после пирсинга (9), проколов ушей (31), самоповреждения (суицид – 12, патомимия и дисморфофобия – 3).

Значительная часть пациентов получала лечение в различных лечебных учреждениях города и обратились к нам за помощью в связи с низкой эффективностью ранее проводимой терапии. У 55 пациентов при первичном осмотре рубцы были определены как «келоидные», в остальных случаях – диагностированы как «гипертрофические» различной степени зрелости.

Послеоперационные рубцы возникли после следующих видов операций: 29 – тиреэктомия; 56 – операции на органах малого таза и кесарево

сечение; 154 – плановые и экстренные операции на органах брюшной полости; 52 – операции на органах грудной клетки; 24 – операции по поводу гнойно-воспалительных заболеваний области лица; 25 – операции на конечностях; ранее выполненные пластические операции – 70.

Распределение по возрасту и полу не отражает каких-либо фундаментальных закономерностей и лишь иллюстрирует факт, что женщины более внимательно относятся к дефектам кожи и чаще обращаются за помощью. При анализе сроков обращения следует отметить, что основную массу пациентов, обратившихся в сроки более 24 месяцев после начала заболевания, составили больные с рубцами, развившимися на фоне гнойничковых заболеваний кожи.

#### *Используемые методы лечения*

Тактика лечения рубцов имела свои особенности в различные годы. Эволюцию взглядов и подходов к лечению отражают ниже приведенные данные. Разумеется, не было каких-либо шаблонных, устоявшихся схем. В каждом конкретном случае учитывались особенности рубца и подбирались тот или иной режим лечения (методы введения, количество процедур, доза препаратов и т.п.). Указанные данные лишь иллюстрируют общие направления лечения.

В период 2002 -2004 гг. при лечении пациентов использовали преимущественно препарат «Ферменкол», который вводили методом электрофореза. При наличии признаков выраженной «активности роста» (до 15% случаев) помимо введения коллагеназы проводили 1–2 инъекции препарата «Дипроспан». Электрофорез, как правило, проводился в условиях физиотерапевтических отделений районных поликлиник. Чаще всего использовалась монотерапия.

Коллагеназу вводили посредством электрофореза в слабых растворах электролитов (0,9% р-р NaCl) в концентрации 0,01–1,0 мг/мл. Для повышения стабильности фермента в растворе добавляли до 3 мМ хлорида кальция. Для повышения электрофоретической подвижности молекул

доводили рН р-ра до 5,0-5,2 добавлением в него соляной кислоты. Начиная с 2008 г. для приготовления раствора ферментов использовали Солактин®, входящий в набор для энзимной коррекции. Концентрация раствора ферментов составляла во всех случаях от 0,1 до 1,0 мг/мл, что зависело от особенностей каждого конкретного случая. Методика определения необходимой концентрации препарата изложена в ранее опубликованной работе [2]. Как и прежде, фермент вводили с анода при силе тока от 0,05 до 0,15 мА/см<sup>2</sup> в течение 10–15 минут. Лечение проводили циклами по 5–7 процедур через 1–2 дня.

В период 2004-2008 гг. помимо «Ферменкола» при большой толщине рубца лечение проводили инъекциями «Колализин» (5% случаев).

В период 2005-2008 гг. «Ферменкол» вводили методами фонофореза и электрофореза. Помимо этого, в связи с появлением новых форм – геля и крема, часть пациентов применяли их самостоятельно в домашних условиях. Применялись следующие сочетания методов лечения:

А) При наличии выраженной «активности роста» рубца (не более 15% случаев):

- первичная инъекция дипроспана (1–2 инъекции с интервалом в 10–14 дней)

- введение сочетания ферментов коллагеназы и гиалуронидазы, «Ферменкола» и «Лидазы» – физиотерапевтическими методами по различным схемам.

Б) При «умеренной» активности ограничивались ферментными препаратами («Лонгидазу» и «Колализин» вводили инъекционно, «Ферменкол» (95%) – методом электрофореза. «Лонгидазу» использовали во всех случаях, «Колализин» (5%) – редко), которые вводились различными способами.

Понимание того факта, что пролонгированные глюкокортикостероиды помимо позитивных эффектов могут вызвать и ряд осложнений, мы стремились, по возможности, от них отказаться или же свести к минимуму их использование.

Начиная с 2009 г. и по настоящее время мы практически полностью отказались от использования глюкокортикоидов при лечении гипертрофических рубцов, за исключением келоидных рубцов. В определенной степени это было связано и с использованием новой технологии лечения, позволяющей без использования «жестких» препаратов снижать пролиферативную и функциональную активность клеток (фибробластов). Указанная методика базируется на применении сочетания разрешенных к применению препаратов, она является предметом «know-how» авторов и в данной работе не обсуждается.

Итак, в период с 2009 г. и по настоящее время основным вариантом лечения является сочетание 2-х препаратов, разрушающих внеклеточный матрикс: гиалуронидазы («Лонгидаза») и коллагена-

зы («Ферменкол»). «Лонгидаза» представляет собой комплексный ферментный препарат – конъюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем сополимер N-оксид 1,4-этиленпиперазина. За счет конъюгации достигается пролонгированное действие фермента в организме до 5 суток и снижается риск аллергических реакций.

В течение этого периода мы очень короткое время применяли препарат «подкожно», «под рубец». Осознав тот факт, что фермент должен непосредственно попадать в рубец и действовать там, мы именно так его и вводили.

Для этого препарат «Лонгидазу» 3 000 МЕ разводили в растворах анестетиков (0,5% новокаине или 2% р-ром лидокаина) и вводили его непосредственно в рубец, стремясь доставить препарат во все части рубца. На начальном этапе инъекции осуществляли через 5–7 суток, но вскоре стали их выполнять 2–3 раза в неделю. Лечение «Ферменколом» начинали немного позже – спустя 3–7 дней.

## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И КОНТРОЛЯ

Для оценки клинической эффективности препарата, изучения состояния рубца в процессе лечения была применена следующая специальная шкала (вариант Ванкуверской шкалы):

### Тип рубца:

нормотрофический – 0 баллов;  
гипертрофический гомогенный – 1 балл;  
гипертрофический с узелками – 2 балла;  
заметный келоид – 3 балла;  
выраженный келоид – 4 балла.

### Консистенция рубца:

нормальная – 0 баллов;  
небольшое уплотнение – 1 балл;  
выраженная индурация – 2 балла.

### Цвет рубца:

интактной здоровой кожи – 0 баллов;  
незначительная эритема – 1 балл;  
выраженная эритема – 2 балла.

### Чувствительность рубца:

напряжение – 0 баллов;  
зуд – 1 балл;  
жжение – 2 балла;  
боль – 3 балла.

Кроме того, у части пациентов в динамике для диагностики состояния рубцовой ткани в поверхностных слоях дермы использовали метод КВЧ-диэлектротометрии. Измерения проводили на частоте 55 ГГц с использованием волновода на дио-

де Гана при плотности потока энергии зондирующего излучения не выше 1 мкВт/см<sup>2</sup>. Параметры комплексного коэффициента отражения падающего излучения определяли по уравнению Ж.О. Френеля. Объемную долю воды в тканях оценивали по формуле Максвелла-Вагнера.

Корнеометрию и оценки трансэпидермальных влагопотерь проводили с помощью аналитического комплекса Multi Probe Adapter® MPA (пр-во Courage+Khazaka, ФРГ). Содержание воды в роговом слое проводили с помощью датчика Corneometer® CM 825. Принцип работы корнеометра основан на оценке диэлектрической постоянной поверхностных слоев кожи. Любые изменения содержания воды и, как следствие, диэлектрической постоянной рогового слоя приводят к изменению емкостных характеристик измерительной системы датчика. Диэлектрические характеристики кожи определяются за счет переменного электрического поля, возникающего при протекании тока (0,9–1,2 МГц) через кондукторную цепь. Глубина измерений датчика составляет – не более 10–20 мкм – фактически толщину рогового слоя.

Трансэпидермальные влагопотери оценивали с помощью датчика Tewameter® TM 300. Принцип измерения – при установке датчика на кожу в полости устанавливается градиент плотности водяных паров, испаряющихся с поверхности. Этот градиент измеряется с помощью двух пар сенсоров, расположенных в полости датчика, (одна пара измеряет температуру, другая – относительную влажность).

В отдельных случаях (больших по площади плоских рубцах) использовали датчик Reviscometer® RVM 600 – устройство для измерения времени распространения акустической волны в коже. Метод позволяет оценить механические свойства кожи и ориентацию соединительнотканых волокон.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Необходимо отметить, что анализ результатов лечения проводился на всем протяжении исследования (10 лет), но не ретроспективно. Именно в связи с накоплением опыта и происходило изменение подходов к лечению. Обилие вариантов рубцов, разнообразие их форм, размер, состояния и фазы развития в момент начала лечения делает трудным изложение столь разнообразного материала. В значительном числе случаев терапию проводили с использованием не одного, а нескольких препаратов. Различались способы введения, дозировки препаратов, количество процедур. Нередко у одного и того же пациента было несколько рубцов, лечение которых проводилось различным образом. По этой причине мы приводим лишь некоторые основные результаты.

В ранее опубликованной работе (2009 г.) мы приводили данные о результатах лечения 36 пациентов с гипертрофическими (25) и келоидными рубцами (9). Причиной возникновения рубцов послужили ожоги (2), выполненные хирургические вмешательства (19), травмы (1) и заболевания кожи (12). Как правило, ранее пациенты проходили лечение в различных лечебных учреждениях города и обратились за помощью в связи с отсутствием эффекта от лечения и наличием эстетических недостатков. Состояние рубцов у них до начала лечения было различным. Так, у пациентов с келоидными рубцами сумма баллов составляла от 9 до 11. Рубцы, сформировавшиеся после травм, ожогов и себореи, были грубыми и выступали над поверхностью кожи и оценивались как «гипертрофические». По указанной шкале сумма баллов до начала лечения составляла от 6 до 8. Уже после трех инъекций «Лонгидазы» наблюдаемая клиническая картина довольно значительно изменилась, и сумма баллов уменьшилась на 1–2 у каждого пациента.

В ходе клинических наблюдений отметили, что у 50% пациентов уже после первой инъекции препарата изменялась консистенция рубца. Это отмечали и сами пациенты (как правило, в сроки спустя 10 суток после начала лечения). При выполнении второй инъекции ощутимо более легко игла входила в рубцовую ткань и более легко (при меньшем давлении) достигалась инфильтрация рубца раствором «Лонгидазы». У остальных пациентов ощутимые изменения в консистенции рубца были отмечены после 2–4 инъекций. Введение «Лонгидазы» ни в одном случае не привело к развитию аллергической реакции или раздражения. В 5 случаях в месте инъекции отмечены кровоизлияния.

Итак, были получены данные о высокой терапевтической эффективности «Лонгидазы», вводимой в рубец инъекционным путем.

Необходимо отметить, что Ванкуверская шкала достаточно условна и субъективна. По этой причине, в последующих наших исследованиях мы ориентировались, главным образом, на данные объективных приборных методов исследования.

В еще более ранней нашей работе были опубликованы данные наблюдения и лечения 5 пациентов с гипертрофическими рубцами кожи, которые получали «Ферменкол» в виде монотерапии. У них рубцы до начала лечения имели схожую локализацию (бедро), «возраст» (3–4 месяца) и свойства.

Для исследования отбирали участки гипертрофических рубцов с плоской поверхностью. Контроль за состоянием рубцовой ткани проводили путем визуального наблюдения (по общепринятым клиническим симптомам) и посредством определения параметров гидратации кожи методом КВЧ-диэлектрометрии.

В ходе наблюдения у всех больных отметили наличие клинически выраженного эффекта спустя 3–4 недели с момента начала терапии, что проявлялось уменьшением плотности рубца. Несколько позднее происходило снижение высоты (западение) рубца по сравнению с исходным его состоянием. Изменение параметров гидратации тканей происходило в более ранние сроки и выражалось в увеличении содержания как общей, так и свободной воды в тканях рубца (табл. 4).

Такая динамика влагосодержания, вероятно, может быть объяснена следующим образом. В результате действия коллагеназы происходит ги-

дроллиз коллагена внеклеточного матрикса с высвобождением воды. Одновременно с распадом коллагена происходит нормализация микроциркуляции.

В настоящее время мы пришли к твердому убеждению, что для достижения быстрого клинического эффекта необходимо применять оба типа ферментов. При этом гиалуронидаза, вводимая инъекционным путем, «разрыхляет» внеклеточный матрикс и в значительной степени облегчает проникновение коллагеназы, вводимой иными способами (включая чрескожное).

Таблица 1.

### Распределение больных по этиологическим факторам, вызвавшим образование рубца

Этиологические факторы	Количество больных
Ожоги	52
Хирургические вмешательства	410
Травмы	75
Заболевания кожи	133
Удаление дефектов кожи с использованием лазерной техники и химических агентов	20

Таблица 2.

### Распределение больных по возрасту и полу

Возраст, лет	Пол	
	м	ж
До 10	22	26
10–20	12	49
21–30	41	138
31–40	42	134
41–50	27	106
51–60	19	55
Старше 60	8	11

Таблица 3.

### Распределение больных по срокам возникновения рубца (до начала лечения)

«Возраст» рубца, мес.	Количество больных
до 2	40
3–6	129
7–9	120
10–12	130
12–24	121
> 24	150



**Изменение объемной доли «общей воды» ( $V_{об.}$ )  
и фракции свободной воды ( $V_{св.}$ ) в рубцовой ткани при лечении  
«Ферменколом»**

Параметры гидратации	До начала лечения	Спустя 2 недели (7 процедур)
Общая вода ( $V_{об.}$ )	67,6 ± 2,7	71,1 ± 2,6
Связанная вода ( $V_{св.}$ )	60,0 ± 2,3	65,0 ± 2,5
Связанная вода ( $V_{св.}$ )	60,0 ± 2,3	65,0 ± 2,5

Следует отметить, что «Ферменкол» инъекционно вводить нельзя. Препарат обладает мощным протеолитическим действием и вызывает воспаление в месте инъекции. Это и не удивительно – ведь по своей активности он значительно превышает остальные виды коллагеназ. Создание на его основе инъекционной формы еще впереди. В отношении «Колалазина» следует отметить следующее: препарат относительно слабо влияет на состояние рубцов и, одновременно, часто встречаются аллергические реакции.

Нельзя не отметить, что появившаяся в последнее время мода на мезотерапию привела к широкому применению данного метода лечения у косметологов. Метод подразумевает введение в самые поверхностные слои кожи препаратов. В книге одного из хорошо известных авторов, к своему удивлению, читатель может обнаружить рекомендации вводить мезотерапевтически глюкокортикоиды и ферменты. С глюкокортикоидами все понятно – это просто вредно. Ферменты так использовать тоже не следует – малоэффективно. Рубец иной раз имеет большую толщину и самые его плотные участки (с «узловой» укладкой коллагена) располагаются там же. Действительно, если «Лонгидаза» разрешена для инъекционного применения – почему ее не ввести прямо в массив рубцовой ткани? Фермент должен работать там, где есть избыточный внеклеточный матрикс. Мы в нашей практике давно перешли к введению данного препарата прямо в ткань рубца, исключив подкожное введение.

Следует отметить, что в ходе наблюдения за пациентами мы заметили, что по мере разрушения избыточного внеклеточного матрикса, стихания процесса хронического пролиферативного воспаления (иными словами, роста рубца) происходила нормализация водного баланса кожи во всех секторах. Так, изменения (в сторону нормы) содержания общей и структурированной воды в дерме (по данным КВЧ-дизэлектрометрии) при проведении такой терапии были отмечены уже в течение 10–14 дней с момента начала лечения. Параметры, характеризующие водный баланс в эпидермисе (содержание воды в роговом слое и трансэпидермальные потери воды), также изменялись в сторону нормы, но несколько позднее. В процессе лечения отмечали улучшение механических свойств кожи. В отдельных случаях с помощью специальной насадки – датчика Reviscometer® RVM 600 к прибору Multi Probe Adapter® MPA Courage+Khazaka (для определения анизотропии укладки коллагеновых волокон) удалось установить, что ферментная терапия приводит также к изменению структурной организации глубоких слоев кожи.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание двух видов ферментов (гиалуронидазы и коллагеназы) позволяет быстро и эффективно разрушать внеклеточный матрикс рубца. В достаточно большом числе случаев применение указанных препаратов является достаточным для достижения поставленного эффекта.

### **Литература:**

1. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. – СПб ОАО «Искусство России»- 2007- С.224.
2. Применение косметического средства «Ферменкол» для профилактики и коррекции рубцов кожи: Методические рекомендации. –Под ред. Б.А. Парамонова.- СПб.- 2007.- С.23.
3. Пономаренко Г.Н. Физиотерапия в косметологии. – СПб.: ВМедА, 2002-356с.