

КАРПОВА
Тамара Николаевна

**ЭЛЕКТРО- И УЛЬТРАФОНОФОРЕЗ ФЕРМЕНКОЛА
В КОРРЕКЦИИ РУБЦОВ КОЖИ**

14.00.51 – восстановительная медицина, лечебная физкультура и спортивная
медицина, курортология и физиотерапия

14.00.11 – кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2009

Работа выполнена в ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова» МО РФ

Научные руководители:

доктор медицинских наук профессор Пономаренко Геннадий Николаевич

доктор медицинских наук профессор Самцов Алексей Викторович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук Дударенко Сергей Владимирович

доктор медицинских наук профессор Ключарёва Светлана Викторовна

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Защита состоится *18* мая 2009 г. в *10⁰⁰* часов на заседании совета по защите
докторских и кандидатских диссертаций Д 215.002.01 при Военно-медицинской
академии им. С.М.Кирова (194044, Санкт-Петербург, ул.Академика
Лебедева, 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Военно-
медицинской академии имени С.М.Кирова

Автореферат разослан *15* апреля 2009 года

Учёный секретарь совета
доктор медицинских наук профессор
Пономаренко Геннадий Николаевич



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Коррекция патологических (гипертрофических и келоидных) рубцов кожи является одной из актуальных проблем косметологии и пластической хирургии (Bayat A., 2005; Jeffrey S., 2006; Mofikouya B.O., 2007) В текущем десятилетии отмечается неуклонный рост различных повреждений кожи, в структуре которых преобладают рубцы после плановых операций, травм, ожогов и ран. По данным разных авторов от 4% до 22% пациентов, обратившихся в лечебные учреждения с рубцами, имеют патологические рубцы - гипертрофические и келоидные (Малыхина Т.В., 2000; Коновальская С.Б., 2003; Озерская О.С., 2007; Alster T.S., 2003; Baisch A., 2006; Robles R.R., 2007; Alonso P.E., 2008). Располагаясь на открытых поверхностях тела, они формируют косметические дефекты, а в области суставов способствуют ограничению их подвижности и часто сопровождаются болевыми ощущениями. Наличие рубцов способно снижать качество жизни пациента, приводя в ряде случаев, к инвалидизации и развитию нервнопсихических расстройств, неврозов и депрессий.

Коррекция патологических рубцов кожи является одной из актуальных проблем дерматокосметологии и пластической хирургии, и сегодня далека от своего разрешения (Chen M.A., 2005; Slemm A.E., 2006; Atiyeh B.S., 2007). В связи с этим разработка и совершенствование методов лечения патологических рубцов кожи, является актуальной задачей. Эффективность существующих методов лечения рубцов остается недостаточной (Mustoe T.A., 2002; Edwards J., 2003; Boutli-Kasapidou F., 2005; Brudnik U., 2006; Leventhal D., 2006; Zurada J.M., 2006; Keleman O., 2007). Сегодня всё чаще внимание специалистов привлекают консервативные методы коррекции патологических рубцов с использованием физических методов лечения (Пономаренко Г.Н., 2002; Дворянкова Е.В., 2006; Стенько А.Г., 2006; Полукаров Н., 2007; Юцковская Я.А., 2007; Mameros A.G., 2004; Rusciani L., 2006; Bouzari N., 2007). Лечение рубцов, направленное на удаление избыточного внеклеточного матрикса, осуществляется преимущественно введением в ткани разнообразных ферментов (Kang N., 2006). В связи с тем, что основу рубца составляет грубый фибриллярный белок коллаген, для их коррекции широко применяют препараты фермента коллагеназы, разрушающей избыточный коллаген (Pagramonov B.A., 2000). Процесс естественной физиологической деградации рубца зависит от активности коллагеназы, вызывающей протеолиз волокон коллагена – основного вещества, формирующего рубец (Парамонов Б.А., 2006).

Значительное место в коррекции рубцов занимают физические методы, которые ускоряют доставку препаратов коллагеназы в ткани рубца. Такие методы не только улучшают проницаемость эпидермиса для молекул коллагеназы, но и сами обладают фибромодулирующим действием и потенцируют действие противорубцовых препаратов (Пономаренко Г.Н., 2002; Мчелидзе М.Ю., 2002; Логвинов С.В., 2003; Юсова Ж.Ю., 2004). В

программах коррекции патологических рубцов кожи сегодня широко используют электро- и ультрафонофорез различных ферментных препаратов – лидазы, коллалазина и др. (Бондарев С.В., 2004, 2005, 2007; Парамонов Б.А., 2007), тогда как лечебные эффекты различных методов доставки коллагеназы в ткани исследованы недостаточно.

В последние годы появились успешные попытки применения в коррекции рубцов природного комплекса изоферментов коллагеназы молекулярной массой от 23 до 36 кДа – ферменкола (Klimova O., 2000). Вместе с тем ввиду большой молекулярной массы препарат плохо проникает через эпидермальный барьер, что определяет необходимость научного поиска методов эффективного транспорта комплекса изоферментов коллагеназы в глубокие участки рубцовой-измененной кожи, среди которых наиболее перспективными представляются электро- и ультрафонофорез.

Цель работы. Научное обоснование лечебных эффектов электрофореза и ультрафонофореза ферменкола в коррекции рубцов кожи.

Задачи исследования.

1. Изучить динамику клинических показателей рубцов кожи при использовании электро- и ультрафонофореза ферменкола.
2. Оценить изменения метаболизма и влагосодержания рубцов кожи под действием электро- и ультрафонофореза ферменкола.
3. Исследовать процесс деградации коллагена при применении электро- и ультрафонофореза ферменкола.
4. Выявить динамику психофизического статуса пациентов с рубцами кожи после курса процедур электро- и ультрафонофореза ферменкола.
5. Провести сравнительный анализ лечебного действия различных методов введения ферменкола (электрофорез, ультрафонофорез, аппликации) при коррекции патологических рубцов.
6. Сопоставить выраженность лечебных эффектов электро- и ультрафонофореза ферменкола и других фибромодулирующих препаратов в коррекции патологических рубцов.

Научная новизна. Обосновано лечебное действие методов трансдермального введения ферменкола при помощи постоянного электрического тока и ультразвука и определены их эффекты у пациентов с рубцами кожи.

Показано, что электро- и ультрафонофорез ферменкола вызывает улучшение клинических характеристик рубцов (тип, консистенция, цвет и чувствительность), увеличение температуры и влагосодержания рубцовой ткани, усиление гидратации коллагена, а также улучшение психофизического статуса пациентов.

Научно обоснованы принципы выбора методов электро- и ультрафонофореза ферменкола при коррекции гипертрофических и келоидных рубцов кожи.

Установлено, что ультрафонофорез ферменкола по сравнению с электрофорезом обладает более выраженным дефибрирующим эффектом, значимо корригирует структуру и метаболизм коллагена келоидных рубцов кожи. Фибромодулирующее действие более выражено при электрофорезе ферменкола у пациентов с гипертрофическими рубцами.

Выявлена выраженная положительная динамика клинико-инструментальных и психофизических показателей при применении электро- и ультрафонофореза ферменкола по сравнению с электро- и ультрафонофорезом распространённых препаратов – лидазы и контрактубекса.

Практическая значимость. Апробированы новые методы коррекции рубцов – электро- и ультрафонофорез ферменкола, что позволяет включить их в программы коррекции патологических рубцов кожи.

Различная эффективность физических методов введения ферменкола позволяет дифференцированно определять методику коррекции патологических рубцов в зависимости от их характера, размера и локализации.

Сравнительный анализ динамики различных состояний рубцов разных типов под действием ультрафонофореза и электрофореза ферменкола выявил преимущество этих методов коррекции рубцов по сравнению с традиционными методами: аппликациями ферменкол-геля, лидаза-электрофорезом и контрактубекс-ультрафонофорезом, что позволяет персонализировать их использование в схемах коррекции гипертрофических и келоидных рубцов.

Личное участие автора в получении результатов. Автор лично выполнил весь объем исследований, организовал и участвовал в проведении клинических, инструментальных, лабораторных и психофизиологических исследований. Диссертант разработал формализованную карту наблюдения пациента, лично выполнял процедуры электро- и ультрафонофореза, произвел формирование базы данных и анализ медицинской документации, статистическую обработку полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Электро- и ультрафонофорез ферменкола вызывают улучшение клинических показателей рубцов, повышают их влагосодержание, усиливают деградацию избыточного коллагена и активируют психофизический статус пациента.
2. Электрофорез ферменкола обладает более выраженным фибромодулирующим и метаболическим, а ультрафонофорез – дефибрирующим и гидратирующим лечебными эффектами.
3. Лечебные эффекты электрофореза ферменкола рубцов кожи более выражены, чем электрофореза лидазы, а ультрафонофореза ферменкола – чем ультрафонофореза контрактубекса.

Реализация и внедрение полученных результатов работы.

Полученные результаты и методы электро- и ультрафонофореза внедрены в учебную, научную и лечебную работу кафедр кожных и венерических

болезней и кафедры курортологии и физиотерапии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, кафедры пластической и эстетической хирургии СПб МАПО.

Апробация и публикация материалов исследования.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на: Международном научном конгрессе «Современная курортология: проблемы, решения, перспективы» (Санкт-Петербург, 2008 г.); научно-практической конференции «Применение ферментного средства ферменкол для профилактики коррекции рубцов кожи» (Санкт-Петербург, 2008 г.); научно-медицинской конференции «Современные аспекты профилактики и лечения рубцовых поражений» (Санкт-Петербург, 2009 г.); 9-й Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении» (Санкт-Петербург, 2009 г.)

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 1 в рецензируемом журнале.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка литературы, включающего 123 отечественных и 133 иностранных источников, иллюстрирована 15 таблицами и 11-ю рисунками, содержит 2 приложения.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. По теме диссертации обследовано 93 пациента (женщин – 72, мужчин – 21 чел) с избыточными (гипертрофическими и келоидными) рубцами кожи, находившихся на амбулаторном лечении в клинике кожных и венерических болезней ВМедА. Гипертрофические рубцы выявлены у 70, а келоидные – у 23 пациентов. По методам введения препаратов 1-ю группу составили 27 пациентов, у которых применяли ферменкол-электрофорез. Во 2-ю группу вошли 27 человек, получавших ферменкол-ультрафонофорез. 3-ю группу составили 13 человек, получавших аппликации 0,01% геля ферменкола на область рубца, в 4-ю группу вошли 12 пациентов, у которых применяли электрофорез лидазы, а у пациентов 5-й группы (14 пациентов) использовали ультрафонофорез геля контрактубекса. В группах сравнения применяли традиционно используемые в физиотерапевтической практике препараты лидазы и контрактубекса, вводимые этими же методами. Группы были рандомизированы по возрасту и длительности существования рубцов кожи.

Исследование включало стадию скрининга, которую начинали за 1 - 2 дня до применения исследованных методов. Цель скрининга – установить, соответствует ли пациент критериям включения/исключения.

Критерии включения в исследование: наличие гипертрофических и келоидных рубцов кожи (свежие – давностью от 3-4 месяцев до года; старые – давностью от 3-5 и более лет); наличие лабораторных анализов крови, мочи, ЭКГ, указывающих на отсутствие острых и хронических заболеваний, не требующих дополнительного клинического обследования; отсутствие противопоказаний к выполнению физиотерапевтического лечения (проведению электро- и ультрафонофореза ферменкола); наличие информированного согласия испытуемого.

Критерии исключения из исследования: беременность; невозможность или нежелание дать информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение требований исследования; клинически значимые отклонения лабораторных параметров, указывающих на наличие неизвестного заболевания или требующие дополнительного клинического исследования (по оценке исследователя); наличие клинически значимых аллергических реакций в анамнезе; наличие тяжелых клинически значимых неврологических, сердечно-сосудистых, эндокринных, желудочно-кишечных заболеваний, болезней печени и органов мочевыделительной системы, иммунных и пр. заболеваний в анамнезе; сопутствующие заболевания кожи, препятствующее проведению физиотерапевтических процедур; психические заболевания которые делают неприемлемым участие пациента в исследовании; наркомания, тяжелые судорожные расстройства в анамнезе. В исследование не включались пациенты, склонные к отказу от исследования и выполнения предписаний врача, пациенты, участвующие в других клинических испытаниях; добровольный отказ испытуемого от участия в исследованиях; появление побочных эффектов в процессе исследования.

Состояние больных в процессе оценивали по динамике изменения состояния рубцовой ткани. Для оценки клинических показателей рубца использовали инструментальные и лабораторные исследования. Клинические методы обследования пациентов включали оценку жалоб, анамнеза, параметров рубца: П1 (тип рубца), П2 (консистенция), П3 (цвет), П4 (чувствительность рубца).

Для оценки функциональных свойств рубца использовали термометрию, КВЧ-дизэлектрометрию рубцовой ткани. Для оценки процессов деградации коллагена определяли уровень свободного, пептидно- и белковосвязанного оксипролина. Психофизическое состояние пациентов определяли по тесту САН (самочувствие, активность, настроение).

Для электрофореза применяли раствор ферменкола в 0,2% растворе хлорида калия. В связи с тем, что входящие в его состав ферменты активны и в отношении друг друга, прогрессивно снижается их концентрация в растворе. Для предотвращения этого феномена в раствор добавляли стабилизаторы: раствор хлорида кальция (2 ммоль/л) и соляную кислоту (рН=5,0), что позволяло активизировать фермент продолжительное время. Концентрация ферменкола составляла 0,2 мг/мл. Использовали 0,5 мл раствора на 1 см² рубца. Препарат вводили с анода, плотность тока – не более 0,1 мА/см² при

воздействии на рубцы туловища и конечностей, и не более $0,05 \text{ мА/см}^2$ -при воздействии на рубцы лица. Использовали аппарат для гальванизации «Поток-1». Продолжительность процедуры 20 мин; ежедневно, курс – 15 процедур.

Лидазу также вводили методом электрофореза. Препарат в количестве 64 ЕД растворяли в 30 мл ацетатного буфера. Раствором лидазы смачивали лекарственную прослойку. Фермент вводили с анода, плотность тока – не более $0,1 \text{ мА/см}^2$ ($0,05 \text{ мА/см}^2$). Продолжительность процедуры около 20 мин; ежедневно, курс – 15 процедур.

Для ультрафонофореза рубцов использовали 0,01% гель ферменкола. Интенсивность ультразвука составляла $0,2 \text{ Вт/см}^2$ (при воздействии на рубцы лица) и $0,4 \text{ Вт/см}^2$ (при воздействии на рубцы туловища и конечностей). Режим воздействия непрерывный, методика лабильная, контакт излучателя прямой, продолжительность ежедневно проводимых процедур – 10 мин, курс – 15 процедур. Использовали ультразвуковые колебания частотой 2640 кГц от аппарата «УЗГ-МедТеКо», в непрерывном режиме работы генератора ультразвуковых колебаний.

Ультрафонофорез геля контрактубекса проводили по методике, аналогичной ультрафонофорезу ферменкола. Контрактубекс вводили при помощи ультрафонофореза ежедневно, препарат наносили на область рубца. Режим введения: интенсивность не более $0,2 \text{ Вт/см}^2$ при локализации рубца на лице и не более $0,4 \text{ Вт/см}^2$ при локализации на туловище и конечностях. Продолжительность процедуры 10 мин, ежедневно, курс – 15 процедур.

Наружные аппликации 0,01% геля ферменкола, выполняли 2 раза в день ежедневно, под окклюзионную повязку, продолжительностью 60 мин, курс – 15 процедур.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Формирование базы данных и предварительную обработку результатов проводили с использованием Microsoft Excel 2003.

Динамика клинических параметров рубцов. В результате проведенного лечения у больных с гипертрофическими и келлоидными рубцами все клинические параметры рубцов достоверно снижались к концу курса лечения при применении электрофореза ферменкола (сумма баллов клинических показателей до лечения составляла $7,1 \pm 0,3$; после лечения – $3,6 \pm 0,3$ балла) и ультрафонофореза ферменкола (сумма баллов клинических показателей до лечения составляла $6,6 \pm 0,3$; после лечения – $2,3 \pm 0,3$ балла). При аппликациях 0,01% геля ферменкола клинические признаки рубцов изменялись в меньшей степени (сумма баллов клинических показателей до лечения составила $5,3 \pm 0,3$; после лечения – $4,3 \pm 0,3$ балла), как и при электрофорезе лидазы (снижалась с $6,5 \pm 0,3$ балла; до $5,2 \pm 0,3$ баллов после лечения) и ультрафонофорезе контрактубекса (сумма баллов клинической оценки уменьшалось с $5,5 \pm 0,3$ до $3,6 \pm 0,3$ баллов). Таким образом, ферменкол действовал более эффективно при сочетании с физическими факторами, ускоряющими доставку коллагеназы в рубцовую ткань, что подтверждается более выраженным изменением суммы

клинических признаков рубцов при его введении методами электро- и ультрафонофореза.

При анализе изменений клинических показателей рубцов выявлено, что введение ферменкола методами ультрафонофореза и электрофореза значительно влияло на тип рубца (параметр П1), который уменьшался на 63% и 42% соответственно. Ультрафонофорез контрактубекса изменял тип рубца умеренно (19% от исходного значения), а электрофорез лидазы и аппликации геля ферменкола – минимально (4% и 9% от исходного значения соответственно).

Консистенция рубца (параметр П2) имела сходную динамику: максимальные ее изменения отмечены при применении ультрафонофореза и электрофореза ферменкола (55% и 40% соответственно); менее выраженные при ультрафонофорезе контрактубекса (29%), а минимальный эффект зарегистрирован при электрофорезе лидазы и аппликациях геля ферменкола (8% и 7%).

Максимальные изменения цвета рубца (показатель П3) выявлены при ультрафонофорезе и электрофорезе ферменкола (78% и 45% от исходных значений соответственно); умеренные – при ультрафонофорезе контрактубекса (38%), а минимальный эффект оказывали электрофорез лидазы и аппликации геля ферменкола (12% и 14% соответственно).

Субъективные ощущения рубцов (показатель П4) значительно менялись при применении всех методов.

Термометрия рубцов. Температура поверхности кожи является косвенным показателем метаболизма рубца и окружающих его тканей. Значения поверхностной температуры кожи в зоне рубца и контрольной точки (1 см от рубца) до и после лечебного воздействия подвергали анализу методом парных выборок.

Анализ динамики температуры кожи в зоне рубца выявил ее значимые изменения при ультрафонофорезе контрактубекса до лечения $27,9 \pm 0,3^\circ \text{С}$, после лечения $27,0 \pm 0,3^\circ \text{С}$; в контрольной точке до лечения $31,2 \pm 0,3^\circ \text{С}$, после – $30,5 \pm 0,3^\circ \text{С}$ и ферменкола до лечения $28,7 \pm 0,4^\circ \text{С}$, после лечения $27,5 \pm 0,3^\circ \text{С}$; в контрольной точке до лечения $29,8 \pm 0,5^\circ \text{С}$, после – $29,1 \pm 0,4^\circ \text{С}$. Напротив, при электрофорезе ферменкола температура рубца и здоровой кожи повышалась менее выражено (до лечения $28,4 \pm 0,2^\circ \text{С}$, после лечения – $31,0 \pm 0,4^\circ \text{С}$; в контрольной точке до лечения $32,2 \pm 0,2^\circ \text{С}$, после лечения – $34,9 \pm 0,1^\circ \text{С}$), как и при электрофорезе лидазы (до лечения $27,9 \pm 0,4^\circ \text{С}$, после лечения – $29,5 \pm 0,4^\circ \text{С}$; в контрольной точке до лечения $31,5 \pm 0,5^\circ \text{С}$, после лечения – $33,0 \pm 0,5^\circ \text{С}$) и аппликациях геля ферменкола (до лечения $29,5 \pm 0,3^\circ \text{С}$, после лечения – $29,6 \pm 0,3^\circ \text{С}$; в контрольной точке до лечения $30,1 \pm 0,3^\circ \text{С}$, после лечения – $30,2 \pm 0,3^\circ \text{С}$). Выявлена зависимость степени изменения поверхностной температуры рубца от изученного метода лечения. При электрофорезе температура тканей возрастает в соответствии с законом Джоуля-Ленца, тогда как ультразвуковое воздействие на ткани приводит к переходу гелей в золи, который сопровождается поглощением тепла и

снижением температуры тканей. Таким образом, главную роль в формировании лечебных эффектов, по-видимому, играет не вводимый препарат, а метод его введения в ткань.

Анализ температурной реакции кожи при электрофорезе ферменкола, свидетельствует о том, что повышение локальной температуры рубца может оказать как положительное действие, способствуя усилению диффузии препарата и ускорению распада коллагена, так и отрицательный эффект усиления локального кровотока в рубце. В пользу последнего может свидетельствовать тот факт, что в соседнем с рубцом участке здоровой кожи, локальная температура несколько выше, чем в самом рубце. Напротив, ультразвук вызывает усиление проницаемости кожи для молекулы ферменкола, тогда как температура рубца повышается в меньшей степени, можно предположить, следовательно, деструкция и утилизация избыточного матрикса рубцов идет при более низкой температуре самого рубца и окружающих тканей. Этот факт установлен в ходе проведенного исследования и является принципиальным для патогенетического обоснования выбора физического метода коррекции патологических рубцов, особенно для келоидных рубцов. Корректное использование физического фактора в коррекции келоидных рубцов позволяет исключить возможность их прогрессирования и расширяет практику использования ультрафонофореза ферменкола.

КВЧ-диэлектрометрии рубцов кожи. КВЧ-диэлектрометрия – метод оценки содержания и структурной организации воды в биологических тканях. Высокая чувствительность КВЧ-диэлектрометрии в оценке влагосодержания объектов, а также в структурной организации воды позволяет использовать этот метод для диагностики, прогноза развития, терапии патологических рубцов кожи. С помощью КВЧ-диэлектрометрии оценивали влагосодержание и структурную организацию воды в рубцах и здоровой коже той же области, где локализован рубец, подвергавшейся лечебному воздействию. В связи с тем, что под действием лечения у некоторых пациентов рубцы имели тенденцию к разрешению с переходом из гипертрофических в нормотрофические, всех пациентов разделили на группы по типу рубцов. Оценка исходных параметров КВЧ-диэлектрометрии представлена в табл.1.

Из анализа данных табл.1 следует, что нормотрофические рубцы по своему содержанию воды практически не отличаются от здоровой кожи. Напротив, в гипертрофических и келоидных рубцах влагосодержание тканей значительно ниже за счет большого количества волокон. Имеются различия влагосодержания между типами рубцов относительно нормотрофических. При этом структура воды в тканях существенно не изменялась. Таким образом, в патологических рубцах основным показателем является влагосодержание. При тенденции к трансформации рубцов в нормотрофические, их влагосодержание повышается.

Таблица 1

Показатели КВЧ-диэлектрометрии у пациентов с различными типами рубцов кожи

Тип рубца, баллы	Влагосодержание в рубце, %	Тангенс диэлектрических потерь в рубце, tgδ	Влагосодержание в здоровой коже, %	Тангенс диэлектрических потерь в здоровой коже, tgδ
Нормотрофический	65,1±1,1	2,87±0,17	64,8±1,2	2,75±0,14
Гипертрофический	61,4±0,5 °	2,73±0,07	62,8±0,5 *	2,76±0,05
Келоидный	60,5±0,7 #	2,57±0,12	64,1±0,9 *	2,60±0,11

* - статистически достоверные различия между показателями с вероятностью нулевой гипотезы $p < 0,05$; ° - между рубцами и здоровой кожей; ° - между нормотрофическими и гипертрофическими рубцами; & - между гипертрофическими и келоидными рубцами; # - между нормотрофическими и келоидными рубцами.

При анализе влияния электрофореза и ультрафонофореза ферменкола на параметры влагосодержания и структурной организации воды в гипертрофических и келоидных рубцах кожи установлена тенденция к повышению общего влагосодержания в здоровой коже по сравнению с рубцами ($p < 0,1$). Определено, что у пациентов, получавших курс электрофореза ферменкола, имеет место изменение значений tgδ (рубец 2,53±0,09; контроль 2,57±0,07) в зависимости от типа рубца: у больных с келоидными рубцами tgδ (рубец 2,34±0,12; контроль 2,35±0,08) имеет тенденцию к более низким значениям, чем у пациентов с гипертрофическими рубцами (рубец 2,57±0,09; контроль 2,65±0,07). Особенно эта тенденция выражена на участках здоровой кожи ($p < 0,1$). Такую тенденцию не выявили у больных, получавших ультрафонофорез ферменкола (у пациентов с гипертрофическими рубцами tgδ 2,78±0,19; контроль 2,67±0,1; келоидные рубцы 2,76±0,26, контроль 2,85±0,21). Вероятно снижение tgδ как показателя структуры воды зависит от воздействия на ткани постоянного тока. Такое изменение tgδ свидетельствует о возрастании доли поверхностно-связанной воды в тканях, как рубца, так и здоровой кожи. При этом диполи воды способны к образованию связей с белками соединительной ткани, в том числе и с коллагеном. Полученные результаты свидетельствуют о фибромодулирующем действии постоянного тока при электрофорезе ферменкола.

Таблица 2

Корреляционный анализ взаимосвязей показателей КВЧ-диэлектротомии и параметров рубцов

	число наблюдений	R-критерий Спирмена	Вероятность нулевой гипотезы, P
Влагосодержание в рубце и здоровой коже	73	0,59	0,00001
tgδ в рубце и здоровой коже	73	0,75	0,00001
Влагосодержание в рубце и тип рубца	73	-0,30	0,0104
tgδ в рубце и тип рубца	73	-0,24	0,0378

Корреляционный анализ результатов КВЧ-диэлектротомии при помощи непараметрического R-критерия Спирмена по показателям параметров рубцов и данных КВЧ-диэлектротомии выявил значимые связи (табл.2): между типом рубца и его влагосодержанием. Таким образом, структура воды в тканях зависит от типа рубца: значение tgδ максимально в нормотрофическом рубце и минимально в келоидном. Следовательно доля объемно-ассоциированной воды увеличивается в нормотрофическом рубце и уменьшается в келоидном. Большое количество коллагена в гипертрофических и келоидных рубцах способствует переходу части объемно-ассоциированной воды в поверхностно-связанную. Величина tgδ при анализе динамики состояния рубца в ходе его лечения обладает высокой прогностической ценностью.

Выявлена тенденция к повышению влагосодержания ($p < 0,1$) у пациентов, получавших курс электрофореза ферменкола (влагосодержание в рубце $60,4 \pm 0,7\%$; контроль $62,7 \pm 1,0\%$) по сравнению с больными, подвергнутыми ультрафонофорезу ферменкола (влагосодержание в рубце $61,4 \pm 0,7\%$; контроль $63,2 \pm 0,7\%$), общее влагосодержание не изменяется. Эта тенденция характерна как для ткани рубца, так и для здоровых участков кожи, подвергнутых лечебному воздействию. Таким образом, у больных, получавших ультрафонофорез ферменкола, выявлено повышение содержания в тканях объемно-ассоциированной воды при неизменно общем влагосодержании. В отличие от постоянного тока ультразвук не обладает фибромодулирующим действием на соединительную ткань, а обуславливает преимущественно гидратацию соединительной ткани.

Динамика оксипролина в сыворотке крови. Оксипролин в большом количестве входит в состав коллагена, поэтому содержание в крови свободного оксипролина (СО) является маркером деструкции коллагена. Этот параметр был использован для оценки коллагенолитического (дефибрирующего) эффекта изучаемых методов лечения. Результаты исследования свидетельствуют о статистически значимом повышении

содержания свободного оксипролина в крови при электрофорезе и ультрафонофорезе ферменкола ($p < 0,05$). При электрофорезе ферменкола СО до лечения составлял $12,8 \pm 0,5$, после лечения – $15,4 \pm 0,5$ ммоль/л. При ультрафонофорезе геля ферменкола уровень СО до лечения был $13,1 \pm 0,7$, а после лечения – $16,9 \pm 0,6$ ммоль/л. При аппликациях геля ферменкола до лечения уровень СО составлял $13,6 \pm 1,2$, а после лечения – $14,6 \pm 1,7$ ммоль/л; ультрафонофореза контрактубекса – $13,0 \pm 0,8$ до и $13,5 \pm 0,8$ ммоль/л – после курса процедур. Электрофорез лидазы вызывал повышение уровня СО с $12,0 \pm 0,2$ до $12,2 \pm 0,2$ ммоль/л. Полученные данные свидетельствуют о том, что максимальным дефибрирующим (коллагенолитическим) эффектом обладает ультрафонофорез и электрофорез ферменкола, а минимальная деструкция коллагена выявлена при аппликациях геля ферменкола. Следовательно, физические лечебные факторы способны облегчить доставку фермента через эпидермальный барьер, поэтому коллагенолитическая эффективность ультрафонофореза и электрофореза ферменкола оказалась максимальной. Напротив, ультрафонофорез контрактубекса и электрофорез лидазы обладали менее выраженным дефибрирующим действием.

Известно, что ультразвук обладает выраженным дефибрирующим действием и широко используется для лечения рубцов. Выявленный дефибрирующий эффект ультрафонофореза ферменкола может явиться результатом потенцирования как коллагенолитического эффекта фермента ферменкола (коллагеназы), так и самого ультразвука. При таком воздействии тройная спираль коллагена способна разрушаться вплоть до отдельных аминокислот

Следовательно, ультрафонофорез ферменкола обеспечивает более выраженную деструкцию коллагеновых волокон при более низкой температуре рубца.

Динамика психофизических свойств. Известно, рубцы кожи оказывают влияние не только на физическое состояние человека, но и в первую очередь являются косметическим дефектом, изменяющим внешний вид пациента, привлекающим внимание окружающих, что формирует психотравмирующую ситуацию. При этом даже небольшое улучшение состояния рубца может вызывать комплекс положительных эмоций и создает мотивацию к продолжению лечения у пациента. Для её оценки исследовали динамику психофизического статуса пациента.

Все изученные в работе методы коррекции патологических рубцов кожи оказывали положительное влияние на самочувствие, активность и настроение пациентов. При электрофорезе ферменкола самочувствие пациентов улучшалось – (с $3,8 \pm 0,1$ до $4,7 \pm 0,1$ баллов; активность – с $4,0 \pm 0,1$ до $4,7 \pm 0,1$ баллов; настроение – с $3,2 \pm 0,1$ до $4,9 \pm 0,1$ баллов), как и при ультрафонофорезе ферменкола (самочувствие улучшилось с $3,9 \pm 0,3$ до $5,8 \pm 0,2$ баллов; активность – с $4,0 \pm 0,3$ до $5,4 \pm 0,2$ баллов; настроение – с $4,2 \pm 0,3$ до $5,9 \pm 0,2$ баллов). Аппликации геля ферменкола вызывали улучшение самочувствия с $4,9 \pm 0,4$ до $6,0 \pm 0,2$ баллов; активности – с $4,8 \pm 0,3$ до $5,3 \pm 0,3$ баллов; настроения – с

4,9±0,4 до 5,8±0,2 баллов. Ультрафонофорез контрактубекса приводил к улучшению самочувствия с 4,1±0,1 до 4,5±0,1 баллов; активности – с 4,4±0,1 до 4,7±0,1 баллов; настроения – с 3,9±0,2 до 4,8±0,1 баллов. Электрофорез лидазы улучшал самочувствие с 4,0±0,2 до 4,6±0,1 баллов; активность – с 4,2±0,2 до 4,7±0,2 балла; настроение – с 3,7±0,3 до 4,7±0,3 баллов ($p<0,05$).

Оценка лечебного действия различных методов коррекции рубцов. Аппликации геля ферменкола, а также электрофорез лидазы и ультрафонофорез контрактубекса оказывали статистически значимое влияние, главным образом, на субъективные ощущения пациента. Таким образом, выявлено, что лечебные эффекты ферменкола усиливаются при использовании физических методов, как методов введения ферменкола, улучшающих доставку коллагеназы в рубцовую ткань.

Клиническими признаками рубца, максимально уменьшавшимися под действием введения ферменкола, оказались субъективные ощущения. При этом максимальные изменения имели место при лечении ультрафонофорезом и электрофорезом ферменкола (от исходных значений соответственно); умеренные – при ультрафонофорезе контрактубекса, минимальный эффект оказывали электрофорез лидазы и аппликации геля ферменкола. Подавляющее большинство пациентов указывали на уменьшение напряжения, болезненности и зуда рубца. Также уменьшалась выраженность цветового контраста, плотность и тип рубца. Сравнительный анализ исследованных показателей в группах выявил их максимальную динамику при использовании ультрафонофореза ферменкола. При этом максимальное снижение суммы клинических признаков рубцов (тип, консистенция, цвет и чувствительность) наблюдали под действием ультрафонофореза ферменкола.

Сравнительный анализ динамики клинических проявлений рубцов под действием ультрафонофореза и электрофореза ферменкола выявил достоверное отличие от изменений рубцов под действием аппликаций геля ферменкола, лидазы-электрофореза и контрактубекс-ультрафонофореза ($p<0,05$). При применении ультрафонофореза контрактубекса в большей степени наблюдали тенденцию к снижению интенсивности окраски рубца и беспокоящих пациента субъективных ощущений – чувства жжения, боли и зуда. При использовании электрофореза лидазы значимо изменялись преимущественно показатели субъективных ощущений пациента.

Ультрафонофорез ферменкола, вызывал значимое снижение температуры в зоне рубца. Аппликации 0,01% геля ферменкола слабо влияли на поверхностную температуру кожи. Только при аппликациях геля ферменкола нет достоверного различия между значениями температуры рубца и контрольной точки. При ультрафонофорезе контрактубекса и ферменкола имела место тенденция к снижению температуры, как рубца, так и здоровой кожи, а при электрофорезе как ферменкола, так и лидазы поверхностная температура рубца и здоровой кожи повышалась. Выявлена тенденция к изменению поверхностной температуры рубца и контрольной точки в зависимости от метода лечения. По-видимому, главную роль играет не

вводимый препарат, а сам метод его доставки в ткань: при электрофорезе температура растет согласно закону Джоуля-Ленца; ультразвуковое воздействие на ткани приводит к переходу гелей в золи, данный переход происходит с поглощением тепла, при этом развивается вазоконстрикция, и поверхностная температура падает.

Сравнительный анализ динамики изученных показателей свидетельствует о том, что лечение рубцов кожи с использованием электро- и ультрафонофореза ферменкола вызывает более выраженную динамику клинических показателей, по сравнению с электро- и ультрафонофорезом лидазы и контрактубекса. Введение ферменкола при помощи электрического тока и ультразвука вызывает значимый регресс клинических признаков рубца (уменьшение выраженности гиперемии); консистенции (снижение его плотности); цвета (уменьшение гиперемии; интенсивности эритематозной окраски рубца). Выявлена тенденция к снижению выраженности субъективных ощущений у пациентов – напряжения, значительной степени болезненности и зуда.

Динамика температуры и уровня свободного оксипролина, пептидно- и белковосвязанного оксипролина под действием ферменкол-электрофореза и аппликаций его геля, достоверно отличалась от изменений показателей температуры и уровня оксипролина в группе сравнения ($p<0,5$), но была менее выражена по сравнению с ультрафонофорезом ферменкола.

Таким образом, ультрафонофорез и электрофорез ферменкола корригировали морфофункциональные свойства рубцов более эффективно, чем электрофорез лидазы и ультрафонофорез контрактубекса. Поскольку ферменкол является препаратом коллагеназы, непосредственно разрушающей основу рубца – коллаген, его применение для коррекции патологических рубцов представляется патогенетически более обоснованным. Основной задачей коррекции патологических рубцов кожи является изменение их типа и трансформация в нормотрофические. Установлено, что тип рубца является наиболее устойчивым признаком. Для выраженной коррекции строения рубцов, вероятно, целесообразно повторение курсов ультрафонофореза ферменкола.

Сравнительный анализ лечебных эффектов различных методов введения ферменкола. Полученные результаты дают основание полагать, что лечение патологических рубцов кожи с использованием электро- и ультрафонофореза ферменкола имеет выраженный лечебный эффект. Выявлен значительный ($p<0,05$) регресс основных клинических признаков рубцов кожи при применении препарата ферменкол в зависимости от его способа введения в рубец.

Установлено, что все четыре клинических параметра рубцов значимо снижались к концу курса лечения при применении электрофореза и ультрафонофореза ферменкола. Именно эти методы введения ферменкола вызывали выраженные лечебные эффекты, установленные в ходе исследования: анальгетический и противозудный (соответствует клиническому

признаку П4); вазоактивный (соответствует признаку П3); гидратирующий (соответствует П2); дефиброзирующий и фибромодулирующий (соответствует П1).

Противовоспалительный эффект этих методов отмечен у больных с длительно существующими рубцами (до 3-х мес) и у пациентов с акне-рубцами рецидивирующего течения.

Установлено, что при ферменкол-электрофорезе температура ткани рубца и прилежащих к нему здоровых участков кожи значимо увеличилась. При этом локальная температура окружающих участков была выше, чем в зоне рубца.

Под действием всех исследованных методов введения ферменкола происходило повышение содержания свободного оксипролина в крови пациентов, наиболее выраженное при ультрафонофорезе. Статистически достоверное повышение содержания свободного оксипролина в крови имело место при электрофорезе и ультрафонофорезе ферменкола ($p < 0,05$). Метод анализа парных выборок выявил, что аппликации геля ферменкола также приводили к повышению уровня оксипролина, хотя эта тенденция была недостоверной ($p < 0,1$).

Таким образом, ультрафонофорез ферменкола обладает выраженным дефиброзирующим лечебным эффектом, а электрофорез ферменкола - фибромодулирующим лечебным эффектом. Эти физические методы введения коллагеназы ферменкола значимо корректирует структуру и метаболизм коллагена патологических рубцов кожи. Дефиброзирующий эффект ультрафонофореза ферменкола может явиться результатом потенцирования как коллагенолитического эффекта фермента ферменкола, так и самого ультразвука. Дефиброзирующее действие ферменкол-ультрафонофореза более выражено, чем его электрофорез.

По-видимому, само лечебное воздействие создает положительную доминанту у пациента и способствует формированию у него веры в успех лечения. В наибольшей степени психофизические параметры имели тенденцию к восстановлению при использовании тех методов, которые давали более выраженный лечебный эффект. Такими методами, как по ранее представленным результатам, так и по субъективным ощущениям пациентов, явились ультрафонофорез и электрофорез ферменкола. Анализ разности показателей САН свидетельствует о максимальном влиянии на психофизический статус больных электро- и ультрафонофореза ферменкола.

Таким образом, нами выявлены фибромодулирующий и метаболический лечебный эффекты, присущие преимущественно электрофорезу ферменкола, а также дефиброзирующий-коллагенолитический и гидратирующий, характерные преимущественно для ультрафонофореза ферменкола, и изучены лечебные эффекты введения коллагенолитического препарата ферменкол различными способами. В связи с этим, целесообразно включение в терапию и коррекцию гипертрофических и келоидных рубцов препарата коллагеназы - ферменкола с целью коррекции статических деформаций, уменьшения

болевого синдрома, улучшения переносимости физических нагрузок, а также постоянной индивидуальной профилактики развития рубцов.

Только эти ферменты способны расщеплять трехспиральную молекулу коллагена вплоть до отдельных аминокислот. Ферменкол, как комплекс протеаз (коллагеназ) направленного действия все чаще привлекает к себе внимание специалистов при коррекции патологических рубцов. Методами доставки коллагеназ в рубцовую ткань могут служить физиотерапевтические методы электро- и ультрафонофорез коллагенолитических препаратов, лишенные недостатков инвазивных методов введения. Аппликационный метод значительно проигрывает при сравнении с электро- и ультрафонофорезом ферменкола, так как лишен физического носителя, способного доставить коллагеназу в более глубокие слои дермы. Процесс проникновения молекулы коллагеназы, в силу её большого размера (23 кДа - 36 кДа), через эпидермальный барьер затруднён.

Проведенное исследование содержит научное обоснование лечебных эффектов электро- и ультрафонофореза коллагеназы ферменкола, в основе которых лежит постоянный электрический ток и механические колебания ультразвуковой частоты при введении нового коллагенолитического ферментного препарата, содержащего комплекс протеаз, в рубцовую ткань кожи и, безусловно, несет элемент новизны как методов, обладающих дефиброзирующим эффектом. В связи с этим становится актуальным решение важного вопроса воздействия на зоны локализации гипертрофических и келоидных рубцов кожи на ранних стадиях развития рассматриваемых косметических дефектов, ведущим патогенетическим звеном которых является образование избыточного внеклеточного матрикса, состоящего из грубого фибриллярного белка - коллагена.

ВЫВОДЫ

1. Введение в область рубцов ферменкола при помощи постоянного электрического тока и ультразвука вызывает переход рубцов из гипер- в нормотрофические, уменьшает их плотность и консистенцию, снижает болевую чувствительность в области рубцов.
2. Электрофорез ферменкола в области рубцов более выражено усиливает метаболизм коллагена, а ультрафонофорез - повышает долю примембранно-связанной воды в патологических рубцах кожи.
3. Электро- и ультрафонофорез ферменкола усиливают деградацию избыточного коллагена в области рубцов, которое наиболее выражено при сочетанном воздействии ферменкола и ультразвука.
4. Курс процедур электро- и ультрафонофореза ферменкола улучшает показатели психофизического состояния пациентов (самочувствие, активность, настроение).

5. Дефибрирующий эффект при ультрафонофорезе ферменкола более выражен в келоидных рубцах, а фибромодулирующий при электрофорезе ферменкола в гипертрофических рубцах.

6. Лечебное действие на патологические рубцы фототических методов введения ферменкола выражено в большей степени, чем традиционно используемых методов электрофореза лидазы и ультрафонофореза контрактубекса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При клиническом обследовании больных с патологическими рубцами кожи целесообразно оценивать тип и сроки появления рубцов для адекватного выбора метода коррекции с применением ферменкола. Правильная оценка психологического состояния пациента и создание положительной мотивации к проводимой коррекции рубцов и ожидаемых результатов помогает создать новую психологическую доминанту в поведенческом стереотипе пациента. Дифференцированный подход к терапии патологических рубцов, с учетом выявленной патологии необходим для достижения максимального лечебного эффекта выбранного метода коррекции рубцов.

2. Для оценки состояния патологических рубцов с целью диагностики и прогноза достижения лечебного эффекта рекомендуется использовать возможность определения влагосодержания рубцовой ткани методом КВЧ-дизэлектротометрии. Этот метод может быть использован не только для определения влагосодержания в рубце, но и для определения степени сохранения клеточной активности в рубцовой ткани, что будет говорить о тенденции к прогрессированию роста рубца. Это позволит обосновать прогноз и тактику дальнейшего лечения.

3. В комплексном лечении больных патологическими рубцами кожи необходимо применять методики коррекции рубцов электро- и ультрафонофорезом ферменкола, курсовое количество процедур – 15, проводимых ежедневно и соответствующих фармакокинетике препарата, а использование окклюзионных силиконовых пластин после проводимых процедур может усилить корригирующий эффект. Повторный курс электро- и ультрафонофореза ферменкола возможно повторять через 2-3 нед.

4. Для проведения электрофореза ферменкола предлагается следующая методика его введения: для электрофореза целесообразно использовать раствор ферменкола в 0,2% растворе хлорида калия в соляной кислоте (рН=5,0). Концентрация ферменкола 0,2 мг/мл. Используют 0,5 мл раствора на 1 см² рубца. Препарат вводят с анода, плотность тока – не более 0,1 мА/см² при воздействии на рубцы туловища и конечностей, и не более 0,05 мА/см² при воздействии на рубцы лица. Используют аппараты для гальванизации. Продолжительность процедуры 20 мин ежедневно, курс – 15 процедур.

5. Для проведения процедур ультрафонофореза целесообразно использовать 0,01% гель ферменкола; интенсивность ультразвука 0,2 Вт/см² при воздействии

на рубцы лица и 0,4 Вт/см² при воздействии на рубцы туловища и конечностей. Режим воздействия непрерывный, методика лабильная, контакт излучателя прямой, продолжительность ежедневно проводимых процедур – 10 мин, курс – 15 процедур. Использовали ультразвуковые колебания частотой 2640 кГц от аппарата «УЗТ-МедТеКо», в непрерывном режиме работы генератора ультразвуковых колебаний.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Карпова Т.Н. Оценка эффективности применения средства «Ферменкол» в целях профилактики и коррекции рубцов / Т.Н. Карпова, В.О. Матыцин // Современная курортология: проблемы, решения, перспективы / Мат. Межд. науч. Конгр. – СПб. – 2008. – С. 51 – 52.
2. Карпова Т.Н. К вопросу применения ферменкола для профилактики и коррекции рубцов / Т.Н. Карпова, В.О. Матыцин // Физиотерапевт. – 2008. – №6. – С.53 – 54.
3. Карпова Т.Н. Ультрафонофорез ферменкола в коррекции и профилактике рубцов / Т.Н. Карпова // Физиотерапевт. – 2009. – №4. – С.53.
4. Карпова Т.Н. Электро- и ультрафонофорез коллагеназы в коррекции рубцов кожи / Т.Н. Карпова, Г.Н. Пономаренко, А.В. Самцов // Вестник Рос. Военно-мед. академии. – 2009. – №1. – С.89 – 94.
5. Карпова Т.Н. Опыт клинического применения ферменкола для коррекции рубцов кожи / Т.Н. Карпова // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении // Мат. IX Всеросс. научно-практ. конф. – Вестник Рос. Военно-мед. академии. – 2009. – №1(25) (Приложение, часть 2). – С. 649.

Подписано в печать 13/04/09

Объем 1 п.л.

Тираж 100 экз.

Формат 60×84/16

Заказ № 336

Типография ВМА им. С.М. Кирова
194044, СПб., ул. Академика Лебедева, 6