

МЕТОДИКА СУПЕРФРАКЦИОНИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ АКНЕ И РОЗАЦЕА

Пилотное исследование



Илья Кругликов,
Wellcomet GmbH
(Карлсруэ, Германия)

Дирк Майер-Рогге,
Derma-Clinic
(Карлсруэ, Германия)

Можно считать доказанным, что матриксные металлопротеиназы (ММП) активно вовлечены в патофизиологию различных воспалительных заболеваний кожи. В этом пилотном исследовании мы изучали способность ультразвука очень высокой частоты (около 10 МГц) модулировать активность ММП в коже при воспалительных заболеваниях, таких как акне и розацеа. Было показано, что такое воздействие может значительно улучшить внешний вид кожи при указанных заболеваниях, однако многое зависит от применяемой схемы лечения. Наилучшие результаты были получены путем использования методики суперфракционирования в виде домашнего лечения, применяемого два раза в день.

ВВЕДЕНИЕ

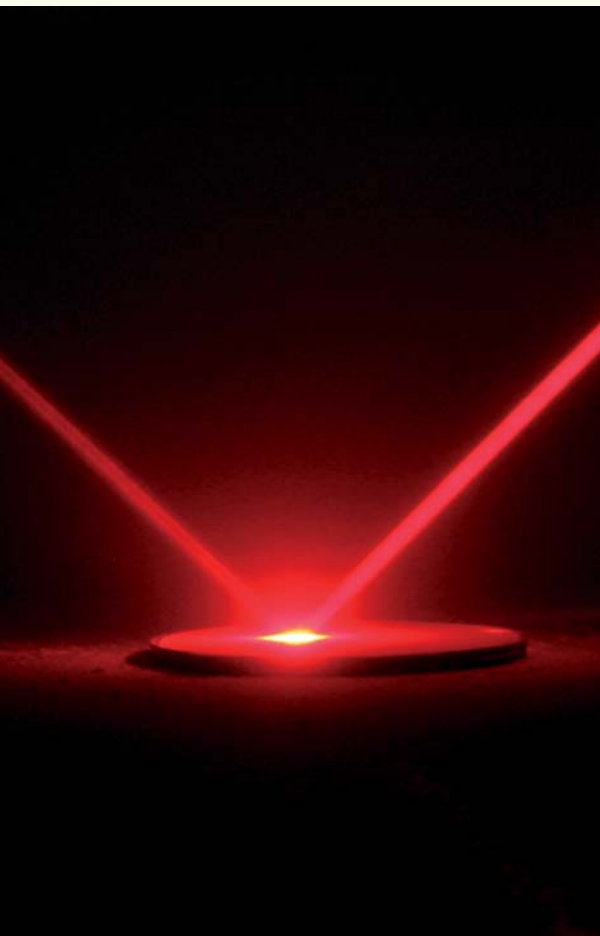
Акне остается наиболее распространенной дерматологической проблемой, затрагивающей почти всех людей в какой-либо момент их жизни – будь то в подростковом или во взрослом возрасте. Традиционные методы лечения в большинстве случаев предлагают различные способы контроля этого заболевания, однако они часто связаны с развитием некоторых побочных эффектов (среди них раздражение кожи, хейлит, фотосенсибилизация, депрессия, «синдром сухого глаза», лейкопения и т. д.) и неудобствами для пациента. Время ремиссии между обострениями заболевания в среднем составляет несколько месяцев, что требует многократных повторных курсов лечения.

Патофизиология акне не совсем ясна, тем не менее известно, что в развитии данного заболевания участвуют различные факторы. Неправильно подобранная противовоспалительная терапия может вызвать развитие рубцов постакне, которые могут стать причиной длительных эстетических и психологических проблем. Поэтому разработка новых методов лечения акне, особенно без побочных эффектов или с очень ограниченным их числом, благодаря чему возможно повторное применение, представляет большой интерес.

Теоретические основы для разработки новой методики лечения базируются на последних научных данных о том, что матриксные металлопротеиназы (ММП) в значительной мере вовлечены в патофизиологию различных воспалительных заболеваний кожи, в том числе акне [1] и розацеа [2].

ММП – это цинксодержащие энзимы, которые играют важную роль в физиологическом и патологическом расщеплении соединительной ткани, сильно измененной в воспаленной коже. Например, интенсивность экспрессии ММП-1 (коллагеназа-1), ММП-3 (стромелизин-1) и ММП-13 (коллагеназа-3), соответственно, в 500, 1 000 и 15 раз выше при акне, чем в нормальной коже [1]. Аналогичная активизация ММП наблюдалась при розацеа, экземе, псориазе и т. д.

Таким образом, новая стратегия лечения различных воспалительных заболеваний кожи (в особенности акне и розацеа) может заключаться во временном снижении активности некоторых ММП. Однако эффективность такой стратегии будет в значительной мере зависеть от соотношения между характерным временем снижения активности ММП и интервалами между процедурами, что делает классические схемы лечения не обязательно оптимальными. В случае если активность ММП будет снижена на время короче, чем интервал между процедурами,



каждая последующая процедура будет сталкиваться с полной релаксацией ткани вплоть до ее исходного состояния. Если же интервалы между процедурами будут короче, нежели характерное время снижения активности MMP, то можно ожидать кумулятивного эффекта в течение курса лечения. Следовательно, должен существовать теоретически оптимальный интервал между процедурами, связанный с характерными периодами релаксации реакции кожи.

ВРЕМЯ РЕЛАКСАЦИИ ПРОЦЕССОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В МОДУЛЯЦИИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

Модуляция различных MMP является неспецифической реакцией, которая наблюдается не только при различных воспалительных заболеваниях (акне [1], розацеа [2], псориаз [3], трофические язвы [4, 5]), но и при некоторых эстетических проблемах кожи [6], а также при старении кожи под воздействием ультрафиолетового излучения [7]. Во многих случаях модулированными MMP являются желатиназы (MMP-2 и -9), которые могут расщеплять коллаген IV. Так как коллаген IV является основным структурным компонентом базальной мембраны, эта модуляция может напрямую повлиять на целостность эпидермального барьера.

Потенциальная роль целостности эпидермального барьера в патофизиологии acne vulgaris недавно обсуждалась в работе D. Thiboutot и J. Q. Del Rosso [8]. Тем не менее соотношение между структурой эпидермального барьера и состоянием кожи носит гораздо более общий характер и, очевидно, касается различных воспалительных заболеваний кожи, делая изменение активности некоторых специфических MMP в коже неспецифическим компонентом в патофизиологии этих заболеваний.

Можно предположить, что каждый метод лечения, который восстанавливает целостность барьера за счет снижения активности MMP, в течение определенного времени должен улучшать состояние кожи. Это объясняет, почему часто один и тот же метод может быть использован для эффективного лечения различных воспалительных заболеваний кожи. И наоборот, почему различные методы лечения могут эффективно использоваться для лечения одной и той же кожной патологии (в случае, если такие методы могли бы по-разному, но эффективно влиять на модуляцию MMP). Различные способы воздействия дают различные характерные времена релаксации реакции MMP, что может приводить к вариabельным результатам лечения.

Субъект	Пол	Диагноз	Количество сессий	Длительность (дни)
1	Ж	Акне	24	12
2	Ж	Акне	11	14
3	Ж	Акне	14	7
4	Ж	Акне	24	12
5	Ж	Акне	24	12
6	Ж	Акне	24	12
7	Ж	Акне	14	7
8	Ж	Акне	24	12
9	М	Акне	10	12
10	Ж	Розацеа	24	12
11	Ж	Розацеа	22	12
12	М	Розацеа	24	12

Табл. 1. Пациенты и параметры их лечения

В нормальных физиологических условиях характерное время релаксации реакции MMP может варьировать от нескольких часов до 1–2 дней [9], что позволяет предположить наличие оптимального интервала лечения, составляющего менее одного дня. Поскольку такая схема является неприменимой при амбулаторном лечении, ее реализация требует новой стратегии, включающей в процесс лечения действия самих пациентов.

В этом исследовании мы использовали методику суперфракционирования (применение пониженных доз лечения в сочетании со значительным увеличением частоты лечения) для лечения acne vulgaris и розацеа.

ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Это было прагматическое, нерандомизированное одноцентровое пилотное исследование. Поскольку хорошо известно, что пациенты могут правильно идентифицировать, включает ли их лечение плацебо или использует активный ультразвук [6], ни для пациентов, ни для медсестер, участвующих в исследовании, ни для врачей это не было слепым методом исследования.

В исследовании приняли участие 9 здоровых пациентов (8 женщин и 1 мужчина) со степенью тяжести акне от легкой до умеренной, а также 3 здоровых пациента (2 женщины и 1 мужчина) с умеренной степенью розацеа, в возрасте от 15 до 63 лет (табл. 1). Пациенты, участвующие в исследовании, имели диффузно рассеянные воспалительные или невоспалительные поражения кожи, но не имели абсцессов или кист.

Критерии исключения:

- пациенты в возрасте до 12 лет;
- неготовность пациентов соблюдать протокол лечения;

- наличие абсцессов и кистозных акне;
- наличие других дерматологических проблем, которые могли бы повлиять на внешний вид кожи лица;
- множественные рубцы постакне;
- применение других методов лечения акне или розацеа (например, антибиотиков и др.) в течение трех месяцев до начала лечения;
- пероральный прием ретиноидов в течение последнего года.

Каждый участник клинических испытаний прошел одинаковую стандартизированную подготовку по технике проведения лечения. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в клинических испытаниях.

Устройство для лечения

Исследование проводилось с использованием нового ультразвукового устройства с очень высокой частотой ультразвука Skinova® (Wellcomet GmbH, Карлсруэ, Германия), работающего на частоте около 10 МГц. Устройство состоит из станции программирования и нескольких аппликаторов (сонотродов). Сонотрод может быть запрограммирован врачом на станции программирования при помощи пульта на одну из предложенных стандартных программ с необходимым количеством разрешенных процедур. Каждый пациент получил один запрограммированный сонотрод в специальном кейсе, поставляемом с зарядным устройством на заранее определенный период времени (обычно 12 дней) для самостоятельного домашнего лечения. После возвращения сонотрода исследователь мог контролировать число процедур, которые пациент действительно провел, с помощью специального меню обслуживания на станции программирования.

Субъект	Пациент до/после	Доктор № 1 до/после	Доктор № 2 до/после	Доктор № 3 до/после
1	6/3	5/3	6/3	5/2
2	8/5	6/4	5/4	6/5
3	5/4	4/2	4/2	4/2
4	7/5	5/3	4/2	4/2
5	7/3	6/3	5/3	5/2
6	7/3	3/2	4/2	5/3
7	7/3	7/3	6/3	6/3
8	7/3	7/3	7/3	6/3
9	5/3	6/4	6/3	5/3
10	7/3	5/3	6/3	4/2
11	7/5	3/2	4/2	3/2
12	6/3	5/3	3/1	4/2

Табл. 2. Результаты лечения



Фото 1



Фото 2



Фото 3



Чтобы избежать возможных манипуляций с количеством эффективно применяемых сеансов, пациентам не сообщали о такой возможности контроля.

Максимальная интенсивность ультразвука, используемая в программах лечения для акне и розацеа, составила 0,5 Вт/см², время лечения на программу – 10 минут (розацеа) и 12 минут (акне). Чтобы избежать эффекта плацебо, интенсивность ультразвука контролировалась для каждого сонотрода перед началом лечения и после его возвращения – посредством цифрового измерителя мощности ультразвука UPM-DT-10 (Ohmic Instruments Co., Истон, штат Массачусетс, США).

Схема лечения

Всем испытуемым предлагалось выполнять процедуры два раза в день, с количеством сеансов от 14 (в течение 7 дней) до 24 (в течение 12 дней). Пациентам предлагалось подвергать обработке равномерно всю область, пораженную папулами и пустулами. В качестве контактной среды при воздействии ультразвука использовался стандартный УЗ-гель, что позволило избежать каких-либо дополнительных фармакологических эффектов. Пациентам разрешалось использовать не раздражающее очищающее средство для лица до лечения с помощью Skinova® и после для удаления остатков геля. Пациенты также были проинструктированы избегать применения любых других продуктов по уходу за кожей лица в период проведения исследования.

Клиническая оценка

Пациенты оценивались на первоначальном этапе (до лечения), в день возврата сонотрода и через 3–4 недели после окончания лечения. Классификация степени тяжести состояния кожи осуществлялась с использованием стандартизованных двусторонних фотографий лица.

Поскольку для участия в исследовании были привлечены только пациенты с акне и розацеа на лице, нами не могла применяться общая классификационная система акне, которая принимает во внимание также очаги поражения на груди и спине. Так как в одном и том же исследовании принимали участие пациенты и с акне, и с розацеа, мы отказались от использования методов, связанных с подсчетом числа папул и пустул [10].

Оценка степени тяжести состояния акне и розацеа на лице осуществлялась с помощью методики Лидса [11]. Для описания результатов использовалась шкала от 0 (отсутствие акне / покраснения кожи) до 10 (наиболее тяжелые случаи акне / покраснение кожи). Оценки на исходном уровне

и после курса лечения давались самими пациентами, а также тремя независимыми дерматологами, для двух из которых распределение в группы лечения было неизвестным. Из-за априори существующей разницы в абсолютных значениях оценки тяжести одного и того же состояния, демонстрируемой пациентами и дерматологами, для оценки истинного результата лечения использовались только процентные изменения в оценках до и после лечения. Статистическая оценка этих различий осуществлялась с использованием двустороннего t-критерия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Состояние кожи лица пациентов после окончания исследования свидетельствовало об отсутствии эффекта плацебо и не-системного результата этого лечения, поскольку результат наблюдался лишь на той стороне лица, на которой применялось лечение. Это подтверждает предыдущие результаты, полученные при применении очень высокочастотного ультразвука в целях омоложения кожи [6].

Результаты исследования, проведенного пациентами и тремя врачами, представлены в **таблице 2**. Исходные оценки пациентов составляли $6,58 \pm 0,86$ по шкале от 0 (отсутствие акне / покраснения кожи) до 10 (наиболее тяжелые случаи акне / покраснение кожи). После курса лечения эти оценки уменьшились до $3,58 \pm 0,86$ ($p < 0,05$, двусторонний t-критерий), что соответствует $45,0 \pm 13,0\%$ улучшения состояния кожи, по оценкам самих пациентов.

Исходная оценка состояния кожи пациентов до начала исследования, сделанная врачами (для всех трех исследователей), была $4,97 \pm 1,14$. После курса лечения показатели значительно изменились – до $2,69 \pm 0,78$ ($p < 0,05$, двусторонний t-критерий), что обеспечило среднее улучшение состояния кожи, оцениваемое всеми врачами как $45,6 \pm 10,6\%$. Хотя в абсолютной оценке были некоторые различия между дерматологами (например, исходные результаты врача № 1 были $5,17 \pm 1,28$, врача № 2 – $5,00 \pm 1,15$, врача № 3 – $4,75 \pm 0,92$), статистически значимых различий в степени улучшения состояния кожи между различными врачами не наблюдалось ($42,3$; $48,7$; $45,8\%$ соответственно), что указывает на надежность применяемой процедуры определения результатов.

Хотя исходные результаты имели значительные различия между пациентами и врачами, оценка улучшения состояния кожи, осуществляемая врачами, статистически не отличалась от оценки пациентов. Это также подтверждает надежность применяемой процедуры проведения оценок.

Не было обнаружено статистических различий между оценкой улучшения у пациентов с акне и розацеа.

Далее мы провели проверку того, зависит ли степень улучшения состояния кожи от количества ежедневных процедур. Было предположено, что не происходило бы никакого улучшения состояния кожи без проведения лечения в течение периода наблюдения от 1 до 2 недель. Это предположение было обосновано нашими предварительными контралатеральными экспериментами, которые продемонстрировали локальный эффект воздействия очень высокочастотного ультразвука, в то время как на противоположной (контрольной) стороне лица улучшений не наблюдалось. Было показано наличие положительной корреляции между степенью улучшения состояния кожи и количеством ежедневных процедур с коэффициентом корреляции $r = 0,871$. Это подтверждает нашу основную идею о том, что увеличение частоты проведения процедур по сравнению с обычной частотой процедур, применяемой в классической методике амбулаторного лечения, может существенно улучшить результаты лечения. Тем не менее это утверждение требует строгой статистической проверки, с проведением исследования на большем количестве пациентов. Некоторые примеры результатов лечения представлены на фото 1–3.

Лечение с использованием Skinova® не имело никаких побочных эффектов, было безболезненно и хорошо переносилось. Пациенты с розацеа сообщали о случаях краткосрочной эритемы сразу после лечения, которая исчезала в течение часа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показано в наших предыдущих работах, очень высокочастотный ультразвук, с частотой около 10 МГц, отдельно или в комбинации с дуальными ультразвуковыми волнами можно эффективно использовать в тех случаях, когда требуется улучшение состояния метаболизма соединительной ткани – например, при лечении трофических язв [5] или для улучшения эстетического состояния кожи [6]. Важной особенностью ультразвуковых волн очень высокой частоты является их способность продуцировать значительные модуляции активности MMP, а также белков теплового шока HSP [12]. Поскольку патофизиология различных воспалительных заболеваний кожи в настоящее время все более связывается с перепроизводством некоторых MMP и разрушением барьерной функции кожи (особенно это касается базальной мембраны), естественной была попытка применения этого

метода лечения при таких воспалительных состояниях кожи, как акне и розацеа. Однако, поскольку время релаксации ММР после модуляции может быть относительно коротким (как правило, менее чем 1 день), чтобы такое лечение было эффективным, оно должно быть связано с применением специальной схемы лечения, которая требует высокой (до двух раз в день) частоты проведения процедур. Мы назвали эту схему лечения суперфракционированием.

Наши результаты демонстрируют значительное улучшение состояния кожи у пациентов с акне и розацеа после применения очень высокочастотного ультразвука по схеме суперфракционирования. Наблюдаемая степень улучшения состояния кожи у пациентов с акне и розацеа в этом исследовании составила в среднем почти 50% после одной-двух недель регулярного лечения. Хотя аналогичная степень улучшения состояния кожи с акне наблюдалась при использовании других методов лечения, использование суперфракционирования требовало необычно короткого периода (1–2 недели) лечения для достижения подобного улучшения состояния кожи. Можно сделать вывод, что очень высокочастотный ультразвук может использоваться для эффективного лечения по крайней мере некоторых воспалительных заболеваний кожи. Аналогичные улучшения состояния кожи при акне и розацеа при использовании одной и той же методики лечения при тех же схемах лечения, очевидно, должно указывать на наличие одного и того же патофизиологического процесса. Вполне вероятно, что этот процесс связан с модуляцией активности специфических ММР, которая обычно значительно увеличена в обоих заболеваниях.

Так как только два пациента отклонялись от предлагаемой схемы лечения и приме-

няли очень высокочастотный ультразвук реже одного раза в день (пациенты № 2 и 9), а большинство пациентов использовали методику суперфракционирования дважды в день, было невозможно сделать полный статистический анализ для выяснения зависимости улучшения состояния кожи от схемы лечения. В то время как наблюдаемая корреляция 0,871 между улучшением состояния кожи и количеством ежедневных процедур указывает на лучшую реакцию кожи при регулярном применении, этот важный аспект должен стать предметом дальнейшего исследования на специальном контингенте пациентов при контролируемом изменении общего количества процедур, а также их частоты.

Другим открытым вопросом этого пилотного исследования остается время ремиссии после лечения с использованием методики суперфракционирования. Хотя полученные результаты были стабильными на момент контрольного обследования через 3–4 недели после курса лечения, необходим гораздо более длительный период наблюдения, чтобы можно было сделать количественный прогноз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее пилотное исследование показало, что применение очень высокочастотных ультразвуковых волн (около 10 МГц) может значительно улучшить состояние кожи при акне и розацеа. Схема суперфракционирования представляется оптимальной для подобных заболеваний. Чтобы получить достоверную информацию о ремиссии после таких интенсивных курсов лечения, а также для определения оптимальной схемы лечения и осуществления статистического анализа долгосрочных результатов будет необходимо проведение контролируемого исследования. ■

Литература

1. Kang S., Cho S., Chung J. H., Hammerberg C., Fisher G. J. and Voorhees J. J. Inflammation and Extracellular Matrix Degradation Mediated by Activated Transcription Factors Nuclear Factor- κ B and Activator Protein-1 in Inflammatory Acne Lesions In vivo // *American Journal of Pathology*. – Vol. 166, № 6. – 2005. – P. 1 691–1 699 (doi:10.1016/S0002-9440(10)62479-0).
2. Bonamigo R. R., Bakos L., Edelweiss M. and Cartell A. Could Matrix Metalloproteinase-9 Be a Link between Demodex Folliculorum and Rosacea? // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. – Vol. 19. – № 5. – 2005. – P. 646–647 (doi:10.1111/j.1468-3083.2005.01221.x).
3. Fleischmajer R., Kuroda K., Hazan R., Gordon R. E., Lebowitz M. G., Sapadin A. N., Unda F., Iehara N. and Yamada Y. Basement Membrane Alterations in Psoriasis Are Accompanied by Epidermal Over Expression of MMP-2 and Its Inhibitor TIMP-2 // *Journal of Investigative Dermatology*. – Vol. 115. – № 5. – 2000. – P. 771–777 (doi:10.1046/j.1523-1747.2000.00138.x).
4. Lobmann R., Ambrosch A., Schultz G., Waldmann K., Schiweck S. and Lehnert H. Expression of Matrix-Metalloproteinases and Their Inhibitors in the Wounds of Diabetic Patients // *Diabetologia*. – Vol. 45. – № 7. – 2002. – P. 1 011–1 016 (doi:10.1007/s00125-002-0868-8).
5. Kruglikov I. and Kruglikova E. Dual Treatment Strategy by Venous Ulcers: Pilot Study to Dual-Frequency Ultrasound Application // *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. – Vol. 1. – № 4. – 2011. – P. 157–163 (doi:10.4236/jcdsa.2011.14024).
6. Meyer-Rogge D., Rösken F., Holzschuh P., D'hont B. and Kruglikov I. Facial Skin Rejuvenation with High Frequency Ultrasound: Multicentre Study of Dual-Frequency Ultrasound // *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. – Vol. 2. – № 2. – 2012. – P. 68–73 (doi:10.4236/jcdsa.2012.22016).
7. Quan T., Qin Z. P., Xia W., Shao Y., Voorhees J. J. and Fisher G. J. Matrix-Degrading Metalloproteinases in Photoaging // *Journal of Investigative Dermatology. Symposium Procedures*. – Vol. 14. – № 1. – 2009. – P. 20–24 (doi:10.1038/jidsymp.2009.8).
8. Thiboutot D. and Del Rosso J. Q. Acne Vulgaris and the Epidermal Barrier. Is Acne Vulgaris Associated with Inherent Epidermal Abnormalities that Cause Impairment of Barrier Functions? Do Any Topical Acne Therapies Alter the Structural and/or Functional Integrity of the Epidermal Barrier? // *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. – Vol. 6. – № 1. – 2013. – P. 18–24.
9. Fisher G. J., Datta S. C., Talwar H. S., Wang Z. Q., Varani J., Kang S. and Voorhees J. J. Molecular Basis of Sun-Induced Premature Skin Ageing and Retinoid Antagonism // *Nature*. – Vol. 379. – № 6563. – 1996. – P. 335–339 (doi:10.1038/379335a0).
10. Adityan B., Kumari R. and Thappa D. M. Scoring Systems in Acne Vulgaris // *Indian Journal of Dermatology, Venerology and Leprology*. – Vol. 75. – № 3. – 2009. – P. 323–326 (doi:10.4103/0378-6323.51258).
11. Burke B. M. and Cunliffe W. J. The Assessment of Acne Vulgaris: The Leeds Technique // *British Journal of Dermatology*. – Vol. 111. – № 1. – 1984. – P. 83–92 (doi:10.1111/j.1365-2133.1984.tb04020.x).
12. Sontag W. and Kruglikov I. Expression of Heat Shock Proteins after Ultrasound Exposure in HL-60 Cells // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – Vol. 35. – № 6. – 2009. – P. 1 032–1 041 (doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2008.12.011).

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ KEY POINTS

- Практика показала, что очень высокочастотный ультразвук, с частотой около 10 МГц, можно эффективно использовать для улучшения состояния метаболизма соединительной ткани – например, при лечении акне и розацеа.
- Патофизиология различных воспалительных заболеваний кожи в настоящее время все более связывается с перепроизводством некоторых ММР и разрушением барьерной функции кожи.
- Время релаксации ММР после модуляции составляет, как правило, менее 1 дня, поэтому необходимо применение специальной схемы лечения, которая требует высокой (до двух раз в день) частоты проведения процедур. Мы назвали эту схему лечения суперфракционированием.
- Наши результаты демонстрируют значительное улучшение состояния кожи у пациентов с акне и розацеа: в среднем почти на 50% после 1–2 недель лечения.
- Открытым вопросом этого пилотного исследования остается время ремиссии после лечения с использованием методики суперфракционирования.