

УДК 616.5-095.849.19-06-084

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ВОЗДЕЙСТВИЯ АБЛЯТИВНОГО ФРАКЦИОННОГО ФОТОТЕРМОЛИЗА НА БАРЬЕРНЫЕ СВОЙСТВА КОЖИ

Толстая А.И., Зильберберг Н.В.*ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»
Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, www.urniidvi.ru*

Представлены данные о воздействии фракционного аблятивного фототермолиза (АФТ) на биологические ткани-мишени. Более подробно рассмотрены фототермический и фотоакустический эффекты повреждающего действия высокоэнергетического лазерного излучения. Прослежено влияние основных характеристик лазерного излучения на характер данных эффектов. Представлены данные сплит-исследования об изменении барьерных свойств кожи при выборе различных характеристик лазерного излучения, обуславливающих фотодеструктивное влияние с преобладанием удельного веса абляции или коагуляции в тканях, у пациентов с атрофическими рубцами постакне и папулопустулезной формой акне легкой – средней степени тяжести. Наиболее значимые изменения показателей влажности и трансэпидермальной потери влаги наблюдаются через 1 и 2 недели после процедур АФТ. Изменение функциональных свойств кожи и темпов их восстановления незначительно зависят от преобладания удельного веса абляции или коагуляции в тканях ($p > 0,05$). Процедуры АФТ способствуют улучшению барьерных свойств кожи. Выбор оптимальных параметров процедуры АФТ должен определяться их эффективностью при решении поставленных клинических задач.

Ключевые слова: аблятивный фракционный термолиз, корнеометрия, влажность кожи, теваметрия, трансэпидермальная потеря влаги, барьерные свойства кожи, акне, рубцы постакне

PATHOGENETIC MECHANISM INFLUENCE OF ABLATIVE FRACTIONAL PHOTOTHERMOLYSIS ON THE BARRIER PROPERTIES OF THE SKIN

Tolstaya A.I., Zilberberg N.V.*Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology,
Ekaterinburg, www.urniidvi.ru*

The data of ablative fractional photothermolysis (AFT) influence on biological target tissue are proposed. A photothermal and photoacoustic damages of high-energy laser radiation is considered in more details. Influence of the main characteristics of laser radiation on nature of these damages is traced. The data a split research about changes of barrier properties of skin at a choice of various laser radiation characteristics are submitted. These characteristics cause photodestruction with prevalence of tissue ablation or coagulation. All patients in research had atrophic post-acne scars and inflammation acne light – moderate severity. The most significant changes of humidity and transepidermal water loss are observed in 1 and 2 weeks after the AFT procedures. The changes of functional skin properties and rates of its recovery do not depend on a prevalence of specific weight of a tissue ablation or coagulation ($p > 0,05$). Procedures AFT contribute to improving the barrier properties of the skin The choice of optimal AFT procedure parameters has to be defined by it efficiency in the clinical tasks solution.

Keywords: ablative fractional photothermolysis, corneometry, skin hydration, tevametry, transepidermal water loss, the barrier properties of the skin, acne, acne scars

Применение принципиально новой лазерной методики фракционного фототермолиза (ФТ) с 2003 года преобразило лазерную хирургию, позволяя добиваться коагуляции дермы без значительного повреждения эпидермиса, снижая таким образом риск рубцевания, гипопигментации и время восстановительного периода [11]. Фракционные лазеры используются в клинической практике для коррекции хирургических рубцов и рубцов после акне, а также при дисхромиях и инволюционных изменениях кожи [4, 10].

Эффективность методики обусловлена как прямым термическим, так и опосредованным гистохимическим действием, способствующим ремоделированию дермы [6]. В основе прямого повреждающего действия лазерного микролуча лежат фототермиче-

ские и фотоакустические эффекты. Для цветонезависимого аблятивного углекислотного лазера с длиной волны 10600 нм целевым хромофором являются молекулы воды. В основе фототермического действия лежит процесс быстрого нагревания, который вызывает денатурацию структур эпидермиса и дермы. Первично в тканях-мишенях происходит процесс коагуляции (свертывания), затем, при достижении температуры 90-100°C, наступает фаза vaporization, приводящая к фотохимическому испарению тканевой воды и извержению водяных паров вместе с фрагментами клеточных и тканевых структур за пределы места воздействия с формированием абляционного кратера, что приводит к потере большей части выделившейся тепловой энергии. При перегреве тканей свыше 150°C происходит

карбонизация тканей, что является нежелательным эффектом, поскольку приводит к обширным термическим повреждениям. Фотоакустический эффект взаимодействия лазера с биологическими структурами наступает при значительном механическом напряжении в тканях, обусловленном тем, что за короткий промежуток времени (очень короткий импульс) поступает большой поток энергии (высокая мощность лазерного излучения), при этом не успевает произойти релаксация давления внутри ткани. Избирательное фототермическое и фотоакустическое действие высокоэнергетического лазерного излучения объясняется теорией селективного фототермолиза, согласно которой для адресного разрушения или повреждения целевого хромофора необходимо, чтобы коэффициент поглощения мишени и окружающих тканей максимально различался, а продолжительность импульса была меньше или равна времени термической релаксации (ВТР). ВТР означает промежуток времени, необходимый для снижения избыточной температуры на 63%. Превышение длительности импульса над ВТР и/или уменьшение междуимпульсного интервала может вызвать нежелательный перегрев ткани вокруг мишени. Таким образом, избыточное тепло оставшейся вдоль стенок кратера узкой полоски коагулировавших тканей, поглощается окружающими структурами, как правило, распределяясь равномерно, не повреждая их. Существенное значение для проявления указанных выше фотобиологических эффектов имеет пиковая мощность и время действия импульса. При минимальной мощности излучения, но более длительном импульсе резко возрастает глубина термонекроза. При этом масса удаленных продуктов абляции относительно меньше в сравнении с оставшимися, что обуславливает более широкую зону коагуляции вокруг абляционного кратера. В то же время при мощном коротком импульсе происходит минимальное фототермическое повреждение вокруг кратера при высокоэффективной абляции. Термическое повреждение тканей обратимо влияет на изменения барьерных свойств кожи, что клинически проявляется ощущением сухости, стянутости и активной эксфолиацией [5, 8, 9].

В настоящее время аблятивный фракционный термолиз (АФТ) является одним из самых перспективных и доказавших свою эффективность методов коррекции рубцовых изменений кожи, в том числе атрофических рубцов постакне [1]. Однако все еще не существует общепринятых алгоритмов проведения процедур АФТ у пациентов с атрофическими рубцами постакне, также недо-

статочно обосновано применение данной методики при наличии папулопустулезных акне легкой-средней степени тяжести [2, 3]. В литературе мало сравнительных данных об изменении барьерных свойств кожи при выборе различных характеристик лазерного излучения, обуславливающих фотодеструктивное влияние с преобладанием удельного веса абляции или коагуляции в тканях. Все вышперечисленное свидетельствует о том, что поиск оптимальных параметров лазерного излучения для эффективной коррекции симптомокомплекса постакне при наличии минимальных-умеренных проявлений самого дерматоза является актуальной задачей.

Материалы и методы исследования

На базе ФГБУ УрНИИДВиИ Министерства здравоохранения России было проведено рандомизированное контролируемое сплит-исследование клинической эффективности и безопасности различных параметров процедур АФТ для коррекции атрофических рубцов постакне у пациентов с папулопустулезной формой акне легкой – средней степени тяжести (по классификации European Evidence-based Guidelines for the Treatment of Acne, 2012). В исследовании принимали участие 20 пациентов: количество мужчин и женщин составило 2 (10,0%) и 18 (90,0%) соответственно, средний возраст пациентов – 27 (24; 31) лет. Сплит-исследование эффективности различных параметров лазерной обработки проводилось путем рандомизации методом случайных чисел (таблица). При этом определялось, на какой стороне лица пациента (правая или левая щечная область) процедура АФТ будет проведена с преобладанием удельного веса коагуляции (условно 1 сторона), а на какой – абляции в тканях (условно 2 сторона). Выбор параметров обработки кожи осуществлялся на основе двух показателей – плотности энергии (Дж/см²) и энергии импульса (мДж), которые с обеих сторон были равны, однако достигались за счет преобладания или времени импульса (мс) или мощности (Вт). Процедуры АФТ проводились под действием топической аппликационной анестезии на аппарате SmartXide DOT CO₂ (РУ № ФСЗ 2008/01899). При этом оценивались изменения функциональных показателей кожи, характеризующих ее барьерную функцию: корнео- (измерение влажности) и теваметрия (измерение трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ)) на аппарате Courage and Khazaka Electronic GmbH до, через 1, 2 недели и 1 месяц после каждой процедуры. Перед диагностикой за 2 часа пациентам рекомендовалось умыться проточной водой, после чего не наносить на кожу лица никаких косметических и лечебных средств, не употреблять кофе, горячей еды и напитков, минимизировать физическую активность и пребывание при экстремально низкой или высокой температурах.

Критерии включения в рандомизированное контролируемое исследование: возраст от 20 до 40 лет, I–III фототип кожи по классификации Т. Фитцпатрика, исполнение режима ограничения инсоляции на весь период исследования, добровольное информированное согласие пациента на лечение и использование его данных. Критерии исключения: IV–VI фототип кожи по классификации

Т. Фитцпатрика, беременность, лактация, хронические заболевания в стадии декомпенсации, наличие сахарного диабета, аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, ВИЧ, вирусных гепатитов, аллергическая реакция на лидокаин, пероральный прием ретиноидов в течение последних 6 месяцев,

прием лекарственных препаратов, которые могут повлиять на результат исследования (антибиотики, глюкокортикостероиды, ретинол и др.), хирургические и лазерные процедуры на лице, выполненные менее 6 месяцев назад, обнаружение клещей рода *Demodex* в количестве более 1–2 особей в поле зрения.

Показатели ключевых параметров лазерного излучения у пациентов с обеих сторон кожи лица согласно сплит-распределению ($n = 19$)

Номер процедуры АФТ, п/п	Сплит-распределение*	Плотность энергии, Дж/см ²		Энергия, мДж		Мощность, Вт		Время импульса, мс	
		Медиана	МКИ 25%; 75%	Медиана	МКИ 25%; 75%	Медиана	МКИ 25%; 75%	Медиана	МКИ 25%; 75%
1	1	5,3	4,7; 7,1	48,0	42,0; 64,0	10,0	10,0; 10,0	1600	1400; 1600
	2					20,0	20,0; 20,0		
2	1	5,3	4,7; 8,4	49,0	40,2; 75,7	9,5	8,5; 10,5	1500	1400; 1700
	2					19,0	17,0; 21,0		
3	1	7,5	7,2; 9,0	67,6	64,8; 81,0	9,0	9,0; 11,0	1700	1600; 1800
	2					18,0	18,0; 22,0		

Примечания:

* 1 – сторона лица пациента (правая или левая щечная область), на которой процедура АФТ была проведена с преобладанием удельного веса коагуляции в тканях;

2 – сторона лица пациента (правая или левая щечная область), на которой процедура АФТ была проведена с преобладанием удельного веса абляции в тканях;

МКИ – межквартильный интервал.

Из исследования выбыла 1 пациентка (0,05%) – по семейным обстоятельствам.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel, BioStat. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала Ме (МКИ 25%; 75%). Для каждой разницы показателей до и после посчитана медиана значения. Проверка выборок показала ненормальный характер распределения генеральной совокупности, что обусловило применение непараметрических методов статистики. Для сравнения показателей внутри групп до и после лечения использовался парный критерий Уилкоксона. Статистическую значимость оценивали как достоверную при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходные показатели корнеометрии кожи пациентов с папулопустулезной формой акне легкой – средней степени тяжести и агрофическими рубцами постакне были сопоставимы с обеих сторон и соответствовали хорошему уровню увлажненности (34,3 у.е. (МКИ 29,8; 45,3 у.е.) и 33,9 у.е. (31,4; 45,2 у.е.)). Наиболее значимые изменения наблюдались через 1 неделю после процедур АФТ, преимущественно были более выражены на стороне с преобладанием удельного веса коагуляции в тканях. Показатели корнеометрии уменьшались после первой процедуры на 2,2 у.е. (МКИ 2,05; 9,43 у.е.) с 1 стороны и на 5,5 у.е. (МКИ 3,0; 13,1 у.е.) – со 2, что составило соответственно 6,4 и 16,2% от исходных данных (рис. 1).

В последующем разница значений через 1 неделю после процедур имела тенденцию к увеличению и после третьей составила 5,8 у.е. с обеих сторон от уровня, достигнутого через 1 месяц после 2 процедуры (14,0 и 13,9% с 1 и 2 стороны соответственно). К концу 2-й недели после процедур АФТ показатели корнеометрии превышали исходный уровень. Увлажненность, достигнутая в контрольных точках измерений через 1 месяц после процедур АФТ: 40,5 у.е. (МКИ 37,4; 44,8 у.е.) и 42,1 у.е. (МКИ 38,7; 46,8 у.е.) соответственно с 1 и 2 стороны после первой процедуры, 40,1 у.е. (МКИ 36,2; 44,5 у.е.) и 40,7 у.е. (МКИ 39,6; 46,5 у.е.) – после второй, 41,1 у.е. (МКИ 40,0; 43,7 у.е.) и 41,7 у.е. (МКИ 39,5; 47,2 у.е.) – после третьей. Таким образом, через месяц после каждой процедуры показатели превышали исходный уровень с 1 стороны на 18,2%, 17,1% и 20,0%, со 2 – на 12,0; 32,2 и 22,6% после первой, второй и третьей процедур соответственно. При этом статистически значимой разницы между показателями справа и слева не выявлено.

Показатели теваметрии до начала курса терапии были статистически неразличимы и составили 10,3 у.е. (МКИ 7,8; 13,8 у.е.) и 10,1 у.е. (МКИ 8,0; 12,8 у.е.), что соответствовало хорошему рекомендованному уровню. В течение 1 недели после первой процедуры АФТ показатель ТЭПВ менялся разнонаправленно с увеличением показателя

на стороне с преобладанием удельного веса абляции и уменьшением – на стороне коагуляции, однако статистически значимо не отличался от исходных значений. После второй и третьей процедур наблюдалось уменьшение ТЭПВ: на 40,2 и 65,9% соответственно относительно первоначальных данных с 1 стороны и 12,3 и 66,7% – со 2. Через 2 недели с увеличением количества процедур имело тенденцию некоторое увеличение уровня ТЭПВ, более выражен-

ное с 1 стороны (25,4% против 6,7% от уровня, достигнутого через 1 месяц после второй процедуры АФТ). Через 1 месяц после процедур показатель ТЭПВ снижался до рекомендованных оптимальных значений и после 3 процедуры составил с обеих сторон 7,4 у.е. (с 1 стороны 7,4 у.е. (МКИ 7,0; 8,3 у.е.), со 2 стороны 7,4 у.е. (МКИ 6,5; 9,8)), что соответствует 72,0% (1 сторона) и 72,8% от исходного значения (2 сторона).

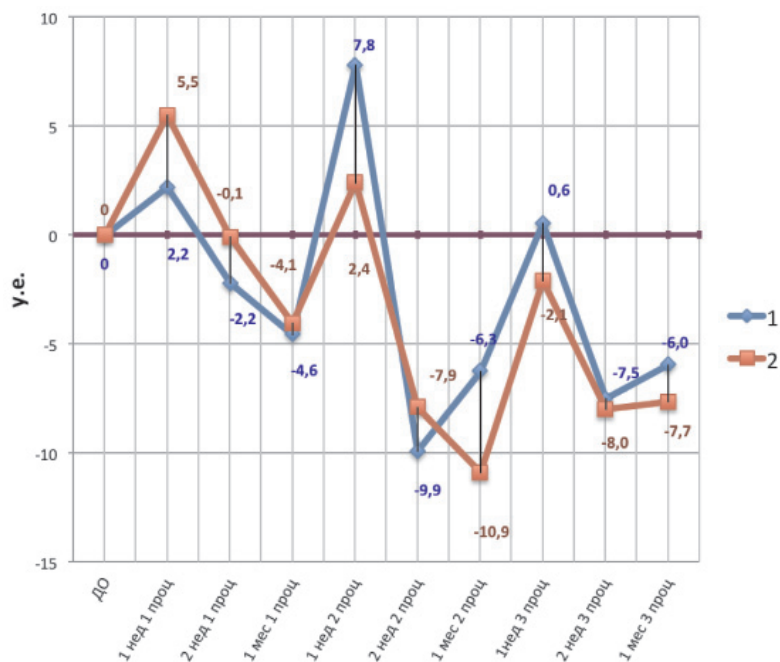


Рис. 1. Динамика показателей корнеометрии кожи щечной области с обеих сторон относительно исходных значений (дельта) согласно сплит-распределению (n = 19)

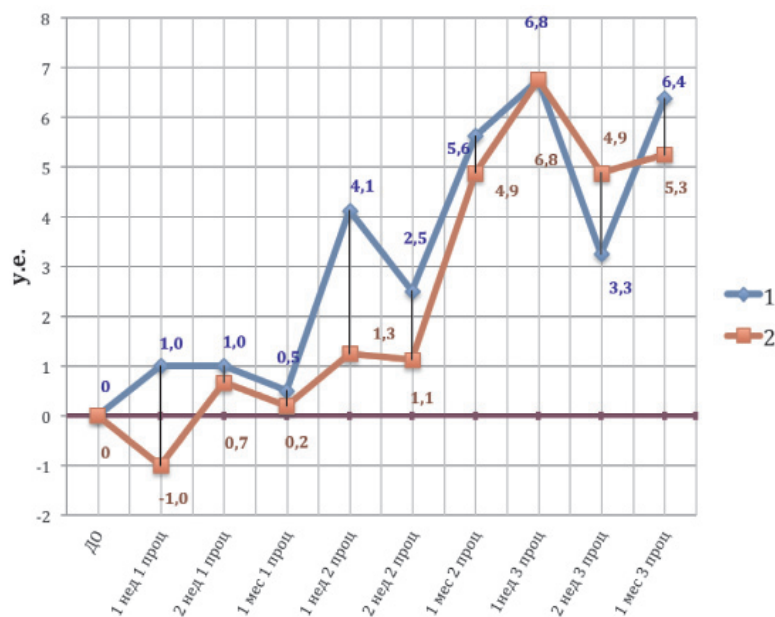


Рис. 2. Динамика показателей теваметрии кожи щечной области с обеих сторон относительно исходных значений (дельта) согласно сплит-распределению (n = 19)

Заключение

Результаты сплит-исследования сопоставимы с данными, полученными Kimura U. et al. для другого вида аблятивного фракционного лазера [7]. Было показано, что показатели корнеометрии через 1 месяц превосходят исходные значения на 12,0% (min) – 32,2% (max), ТЭПВ достигает оптимальных значений и уменьшается на 2,4% (min) – 28,0% (max). Наблюдается тенденция в сторону увеличения уровня увлажненности кожи и уменьшения ТЭПВ с каждой последующей процедурой АФТ. При этом показатели влажности и ТЭПВ наиболее подвержены колебаниям через 1 и 2 недели после процедур АФТ. Снижение ТЭПВ через 1 неделю после процедуры АФТ может быть обусловлено активным адекватным уходом после, способствующим более быстрому восстановлению барьерных свойств кожи, а некоторое снижение показателя через 2 недели возможно является результатом уменьшения объема и кратности нанесения средств дермокосметики. Изменение функциональных свойств кожи и темпов их восстановления незначительно зависит от выбранных параметров лазерного излучения, однако результаты несколько хуже на стороне с преобладанием коагуляционного эффекта в тканях. Однако с увеличением количества процедур темпы регенерации замедляются. На стороне с преобладанием удельного веса коагуляции в тканях ко 2 неделе после процедуры отмечается более выраженное увеличение ТЭПВ в сравнении с показателями через 1 неделю. Возможно, это связано с необходимостью трансэпидермальной элиминации большого количества некротизированных тканей. Вышесказанное определяет необходимость активного и внимательного отношения к ведению пациентов, а также предъявляет большие требования к объему и адекватности рекомендуемого постпроцедурного ухода за кожей. Предложенный нами комплекс мероприятий в раннем и позднем восстановительном периоде оптимально справился с поставленной задачей.

Отсутствие статистической значимости, вероятно, обусловлено недостаточным объемом выборки.

Таким образом, АФТ по окончании восстановительного периода способствует улучшению показателей увлажненности и ТЭПВ. Изменение функциональных свойств кожи и темпов их восстановления незначительно обусловлено преобладанием удельного веса абляции или коагуляции в тканях. Соответствующий выбор оптимальных параметров процедуры АФТ должен определяться их эффективностью при решении поставленных клинических задач.

Список литературы

1. Корчажкина Н.Б. и др. Коррекция атрофических рубцов кожи лица методом фракционной абляции // Клиническая и экспериментальная дерматокосметология. – 2011. – № 3. – С. 15–20.

2. Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Толстая А.И., Кохан М.М. Патогенетическая и клиническая основа результативности комбинированной терапии больших акне и постакне. // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2013. – № 5. – С. 41–49.

3. Кунгуров Н.В., Толстая А.И., Зильберберг Н.В., Голиков М.Ю. Современные методы коррекции рубцов постакне. Обзор литературы // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 8. – С. 97–104.

4. Лазеро- и светолечение /под ред. Д.Д. Голдберг. – Т. 2. – М.: Рид Элсивер, 2010.

5. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. – М.: МДВ, 2012.

6. Carniol P.J. et al. Fractional CO(2) laser resurfacing // Facial Plast. Surg. Clin. North. Am. – 2011. – Vol. 19(2). – P. 247–51.

7. Kimura U. et al. Biophysical evaluation of fractional laser skin resurfacing with an Er:YSGG laser device in Japanese skin // J. Drugs. Dermatol. – 2012. – Vol. 11(5). – P. 637–42.

8. Laubach H. et al. Effects of skin temperature on lesion size in fractional photothermolysis // Lasers Surg. Med. – 2007. – Vol. 39(1). – P. 14–8.

9. Ramsdell WM. Fractional carbon dioxide laser resurfacing. // Semin. Plast. Surg. – 2012. – Vol. 26(3). – P. 125–130. doi: 10.1055/s-0032-1329414.

10. Thiboutot D. et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group // J. Am. Acad. Dermatol. – 2009. – Vol. 60. – P. 1–50.

11. Tierney E.P. et al. Fractionated CO2 laser skin rejuvenation // Dermatol. Ther. – 2011. – Vol. 24 (1). – P. 41–53.

References

1. Korchazhkina N.B. i dr. Korrekcija atroficheskikh rubcov kozhi lica metodom frakcionnoj abljacii. Klinicheskaja i jeksperimental'naja dermatokosmetologija. (Correction of atrophic scars skin by fractional ablation. Clinical and experimental dermatocosmetology.) 2011. no. 3. pp. 15–20.

2. Kungurov N.V., Zil'berberg N.V., Tolstaja A.I., Kohan M.M. Patogeneticheskaja i klinicheskaja osnova rezul'tativnosti kombinirovannoj terapii bol'nyh akne i postakne. Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoj kosmetologii. (Pathogenetic and clinical basis for the effectiveness of combination therapy in patients with acne and acne scars. Modern problems of dermatology, immunology and medical cosmetology.) 2013. no. 5. pp. 41–49.

3. Kungurov N.V., Tolstaja A.I., Zil'berberg N.V., Golikov M.Ju. Sovremennye metody korrekcii rubcov postakne. Obzor literatury. Ural'skij medicinskij zhurnal. (Modern methods of correction of acne scarring. Review of the literature. Ural Medical magazine.) 2011. no. 8. pp. 97-104.

4. Lazero- i svetolechenie. (Lasers and Lights.) ed. by Goldberg D.J. Vol. 2. M.: Read Elsevier. 2010.

5. Potekaev N.N., Kруглова L.S. Lazer v dermatologii i kosmetologii. (Laser in dermatology and cosmetology.) M.: MDV. 2012

6. Carniol P.J. et al. Fractional CO(2) laser resurfacing. Facial Plast. Surg. Clin. North. Am. 2011. Vol. 19(2). pp. 247–51.

7. Kimura U. et al. Biophysical evaluation of fractional laser skin resurfacing with an Er:YSGG laser device in Japanese skin. // J. Drugs. Dermatol. 2012. Vol. 11(5). pp. 637–42.

8. Laubach H. et al. Effects of skin temperature on lesion size in fractional photothermolysis. Lasers Surg. Med. 2007. Vol. 39(1). pp. 14–8.

9. Ramsdell WM. Fractional carbon dioxide laser resurfacing. Semin. Plast. Surg. 2012. Vol. 26(3). pp. 125–130. doi: 10.1055/s-0032-1329414.

10. Thiboutot D. et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group J. Am. Acad. Dermatol. 2009. Vol. 60. pp. 1–50.

11. Tierney E.P. et al. Fractionated CO2 laser skin rejuvenation. Dermatol. Ther. 2011. Vol. 24 (1). pp. 41–53.

Рецензенты:

Глазкова Л.К., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург;

Лысенко О.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, ГБОУ ВПО «Челябинский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 05.12.2013.