

DOI: <http://doi.org/10.17816/rjpb115042>

# Клиническая эффективность комбинированного применения импульсного лазера на красителе и фонофореза ферментного препарата у пациентов с незрелыми гипертрофическими рубцами кожи

К.В. Исмаилян<sup>1</sup>, Л.С. Круглова<sup>2</sup>, С.Н. Нагорнев<sup>2</sup>, В.К. Фролков<sup>3</sup><sup>1</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Скин Арт», Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Принимая во внимание роль процессов ангиогенеза в зоне развития незрелой рубцовой ткани, для коррекции гипертрофических рубцов кожи, находящихся на стадии созревания, обосновано использование соудистого лазера. Дополнение лазерной терапии фонофорезом может усиливать её терапевтическую эффективность. Ферменкол представляет собой препарат коллагеназ гидробионтного происхождения, способных разрушить компоненты внеклеточного матрикса.

**Цель исследования** — сравнительная оценка эффективности использования физиотерапевтических факторов (фонофорез ферментного препарата, импульсная лазеротерапия на красителе и их комбинация) у пациентов с незрелыми гипертрофическими рубцами кожи с учётом клинических методов исследования.

**Материал и методы.** Исследование выполнено с участием 125 пациентов в возрасте от 19 до 50 лет с незрелыми (до 6 месяцев) гипертрофическими рубцами кожи. Все больные в соответствии с процедурой простой фиксированной рандомизации были разделены на 4 группы. Первая группа ( $n=32$ , контрольная) получала курсовую локальную компрессионную терапию с использованием силиконовых пластин в течение 2 месяцев. Во второй группе ( $n=31$ ) проводили терапию с помощью фонофореза 0,01% геля Ферменкола, в третьей ( $n=31$ ) — терапию с использованием импульсного лазера на красителе, в четвёртой ( $n=31$ ) — комплексное лечение, включающее комбинацию двух процедур импульсного лазера на красителе и двух циклов фонофореза ферментного препарата. Пациентов обследовали до начала лечения и через 2 недели по окончании курсового лечения. Оценку клинического состояния пациентов проводили по модифицированной Ванкуверской шкале оценки признаков рубцовой деформации.

**Результаты.** Курсовое лечение пациентов с незрелыми гипертрофическими рубцами кожи продемонстрировало хорошую переносимость воздействия физиотерапевтических факторов. При этом положительная динамика клинических проявлений рубцовых изменений кожи, оцениваемых по Ванкуверской шкале оценки признаков рубцовой деформации, в контрольной и основных группах носила неодинаковый характер и возростала в ряду: контроль < фонофорез ферментного препарата < импульсный лазер на красителе < импульсный лазер на красителе + фонофорез ферментного препарата. Методика корреляционной адаптометрии, позволяющая объективизировать полученные клинические данные, оценив их с помощью категории функциональных резервов организма, подтвердила наилучший клинический результат в группе с комбинированным применением импульсного лазера на красителе и фонофореза Ферменкола.

**Заключение.** Сделан вывод о максимальном терапевтическом эффекте в группе комплексного использования импульсного лазера на красителе и ультразвукового введения ферментного препарата, который проявился за счёт синергического типа взаимодействия двух физиотерапевтических факторов с различной модальностью, точками приложения и механизмами реализации своей терапевтической активности.

**Ключевые слова:** импульсный лазер на красителе; незрелые гипертрофические рубцы кожи; фонофорез; препарат коллагеназ; Ванкуверская шкала оценки рубцов кожи; корреляционная адаптометрия.

## Как цитировать:

Исмаилян К.В., Круглова Л.С., Нагорнев С.Н., Фролков В.К. Клиническая эффективность комбинированного применения импульсного лазера на красителе и фонофореза ферментного препарата у пациентов с незрелыми гипертрофическими рубцами кожи // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2022. Т. 21, № 4 С. 245–254. DOI: <http://doi.org/10.17816/rjpb115042>

Рукопись получена: 08.10.2022

Рукопись одобрена: 10.11.2022

Опубликована: 10.03.2023

DOI: <http://doi.org/10.17816/rjpbr115042>

# Clinical efficacy of the combined use of a pulsed dye laser and enzyme preparation phonophoresis in patients with immature hypertrophic skin scars

Kristina V. Ismailyan<sup>1</sup>, Larisa S. Kruglova<sup>2</sup>, Sergey N. Nagornev<sup>2</sup>, Valery K. Frolkov<sup>3</sup><sup>1</sup> Skin Art Limited Liability Company, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Taking into account the role of angiogenesis processes in the zone of development of immature scar tissue, it seems pathogenetically justified to use a vascular laser for the correction of hypertrophic skin scars that are at the maturation stage. In this regard, we used a pulsed dye laser, the effect of which is perceived by the patient without pronounced pain, and the technology itself is quite safe and leads to a rapid recovery of the skin after the procedure. Fermentol phonophoresis supplementation of laser therapy with pulsed dye laser has the potential to enhance the therapeutic efficacy of a vascular laser, since Fermentol is a preparation of collagenases of hydrobiont origin that can destroy the components of the extracellular matrix, the formation of which exceeds in intensity its degradation by matrix metalloproteinases at the stage of formation scar. The use of ultrasound in this case not only accelerates the delivery of proteolytic enzymes, but also exhibits independent fibromodulatory activity.

**AIM:** comparative evaluation of the effectiveness of the use of physiotherapeutic factors (Fermentol phonophoresis, pulsed dye laser therapy and their combination) in patients with immature hypertrophic skin scars, taking into account clinical research methods.

**MATERIAL AND METHODS:** The study was performed on 125 patients aged 19 to 50 years with immature (less than 6 months) hypertrophic skin scars. All patients were divided into 4 groups according to the simple fixed randomization procedure. The first group (control, 32 patients) received course local compression therapy using silicone plates for two months. The second group (31 patients) was treated with phonophoresis of 0.01% Fermentol gel. The third group (31 patients) was treated with pulsed dye laser. The fourth group (31 patients) received complex treatment, including a combination of two pulsed dye laser procedures and two cycles of Fermentol phonophoresis. Patients were examined twice: before the start of treatment and 2 weeks after the end of the course of treatment. The assessment of the clinical condition of patients was carried out according to the modified Vancouver scale for assessing the signs of cicatricial deformity.

**RESULTS:** Conducting a course of treatment of patients with immature hypertrophic skin scars made it possible to establish a good tolerability of the effects of physiotherapeutic factors. At the same time, the positive dynamics of clinical manifestations of cicatricial changes in the skin, assessed by Vancouver scar scale, in the control and main groups was not the same and increased in the following order: Control < Fermentol phonophoresis < pulsed dye laser < pulsed dye laser + Fermentol phonophoresis. The use of the correlation adaptometry technique, which makes it possible to objectify the obtained clinical data, evaluating them using the category of functional reserves of the body, confirmed that the best clinical result was achieved in the group received combined use of pulsed dye laser and Fermentol phonophoresis.

**CONCLUSION:** The conclusion was made about the maximum therapeutic effect in the group of complex use of pulsed dye laser and ultrasound administration of an enzyme preparation, which manifested itself due to the synergistic type of interaction between two physiotherapeutic factors that have different modalities, points of application and mechanisms for implementing their therapeutic activity.

**Keywords:** pulsed dye laser; immature hypertrophic skin scars; phonophoresis; collagenase preparation; Vancouver skin scar scale; correlation adaptometry.

## To cite this article:

Ismailyan KV, Kruglova LS, Nagornev SN, Frolkov VK. Clinical efficacy of the combined use of a pulsed dye laser and enzyme preparation phonophoresis in patients with immature hypertrophic skin scars. *Russian journal of the physical therapy, balneotherapy and rehabilitation*. 2022;21(4):245–254.

DOI: <http://doi.org/10.17816/rjpbr115042>

Received: 08.10.2022

Accepted: 10.11.2022

Published: 10.03.2023

## ОБОСНОВАНИЕ

Патологические рубцовые деформации кожи, представленные келоидами, гипертрофическими и атрофическими рубцами, представляют собой серьёзную медицинскую проблему, обусловленную высокой частотой встречаемости (до 4,5% среди населения России), сниженным уровнем качества жизни таких людей, а также частыми рецидивами после оказанного лечения [1, 2]. Среди патологических рубцов доминируют гипертрофические рубцы, на долю которых приходится до 40% в структуре рубцовых изменений кожи [3]. Последние представляют собой массивные плотные образования с гладкой или бугристой поверхностью, выступающие над поверхностью кожи до 4 мм и не выходящие за границы первичного кожного дефекта [4]. В отличие от зрелых гипертрофических рубцов кожи (ГРК) незрелые рубцы (до 1 года) сопровождаются субъективными проявлениями выраженного болевого синдрома и зуда. Эти рубцы имеют цвет от ярко-красного до бурого, что при их расположении на открытых участках тела (лицо, шея, руки) вызывает у пациента эстетический дискомфорт, затрудняет общение с людьми и негативно сказывается на его психоэмоциональном состоянии.

На сегодняшний день эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения ГРК выступают лазерные технологии, которые оказывают на рубцовую ткань коагулирующее, деструктивное и дефибрирующее действие [1, 5]. Применительно к патогенезу незрелых ГРК необходимо иметь в виду роль сосудистого компонента, выраженный характер которого определяет цвет рубца. Принимая во внимание роль процессов ангиогенеза в зоне развития незрелой рубцовой ткани, патогенетически обоснованным представляется использование сосудистого лазера для коррекции ГРК, находящихся на стадии созревания. В этой связи нами был применён импульсный лазер на красителе (ИЛК), воздействие которого воспринимается пациентом без выраженных болевых ощущений, а сама технология является вполне безопасной, приводит к быстрому восстановлению кожи после процедуры и является более эффективной по сравнению с ультраимпульсным воздействием фракционного лазера на CO<sub>2</sub> [6]. Применение ИЛК основано на том, что хромофором-мишенью, поглощающим энергию излучения, выступает оксигемоглобин сосудистого русла. В результате наблюдается коагуляция сосудистого участка, питающего незрелый ГРК [7, 8]. Неоспоримым преимуществом технологии ИЛК является её селективность при проявлении коагулирующего воздействия, когда ткани, окружающие сосуд, остаются интактными [5, 9]. В то же время дополнение лазерной терапии с помощью ИЛК фонофорезом Ферменкола (ФФ) обладает потенциальной способностью усилить терапевтическую эффективность сосудистого лазера, поскольку Ферменкол представляет собой препарат коллагеназ гидробионтного происхождения, способных

разрушать компоненты внеклеточного матрикса, образование которого превосходит по интенсивности его деградацию матриксными металлопротеиназами (ММП) на этапе формирования рубца. Использование ультразвука в данном случае не только ускоряет доставку протеолитических ферментов, но и проявляет самостоятельную фибромодулирующую активность [10].

**Цель исследования** — сравнительная оценка эффективности использования физиотерапевтических факторов (ФФ, ИЛК и их комбинация) у пациентов с незрелыми гипертрофическими рубцами кожи с учётом клинических методов исследования.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проспективное контролируемое сравнительное рандомизированное.

### Условия проведения

Исследование выполнено на базе клиники эстетической и аппаратной косметологии SKIN ART (Москва).

### Критерии соответствия

*Критерии включения:* наличие незрелых гипертрофических рубцов кожи после хирургического вмешательства или травмы; свежесть рубца от 4 до 6 месяцев; возраст от 18 до 55 лет; наличие лабораторных анализов крови, мочи, электрокардиограммы, указывающих на отсутствие острых и хронических заболеваний, не требующих дополнительного клинического обследования; отсутствие противопоказаний к выполнению физиотерапевтического лечения (ИЛК и ФФ); наличие информированного согласия пациента.

*Критерии невключения:* 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 тяжёлых клинически значимых неврологических, сердечно-сосудистых, эндокринных, желудочно-кишечных заболеваний, болезней печени и органов мочевыделительной системы, иммунных и других заболеваний в анамнезе; сопутствующие заболевания кожи, препятствующие проведению физиотерапевтических процедур; психические заболевания, которые делают неприемлемым участие пациента в исследовании; наркомания; тяжёлые судорожные расстройства в анамнезе.

*Критерии исключения:* отказ от исследования или от выполнения предписаний врача (отказ от подписания информированного согласия); добровольный отказ

пациента от участия в исследовании; участие в других клинических исследованиях; индивидуальная непереносимость факторов лечения и появление осложнений.

### Продолжительность исследования

Исследование выполнено в период с апреля 2022 по сентябрь 2022 г.

### Описание медицинского вмешательства

Все больные в соответствии с процедурой простой фиксированной рандомизации были разделены на 4 группы.

Первая группа (контрольная, 32 пациента) в соответствии с клиническим протоколом [11] получала курсовую локальную компрессионную терапию с использованием силиконовых пластин в течение 2 месяцев.

Во второй группе (основная группа I, 31 пациент) проводили терапию с помощью фонофореза 0,01% геля Ферменкола, используя аппарат УЗТ 1.3.01Ф (МедТехо, Россия; РУ № 29/06030403/5427-03) с частотой колебаний 2640 МГц и интенсивностью ультразвукового воздействия 0,2 Вт/см<sup>2</sup> (при локализации ГРК на лице) и 0,4 Вт/см<sup>2</sup> (при локализации ГРК в области туловища и конечностей). Курс лечения включал 2 цикла по 5 ежедневных процедур длительностью 10 мин каждая. Второй цикл проводили через 3–4 недели после пятой процедуры первого цикла.

В третьей группе (основная группа II, 31 пациент) проведена терапия с использованием ИЛК. Воздействие ИЛК осуществляли с помощью аппарата Vbeam Perfecta (Candela Corporation, США; РУ № РЗН 2017/5599 от 31.03.2017). Генерируемая длина волны составляла 595 нм, что обеспечивало проникновение излучения в дерму без потери энергии, длительность импульса — 1,5 мс, плотность энергии — 10–15 Дж/см<sup>2</sup>, размер пятна — 5–10 мм. Для снижения риска термической коагуляции тканей дермы использовали дополнительное охлаждение поверхностного слоя кожи с помощью системы криогенного спрея [12]. Курс лечения состоял из двух процедур ИЛК, проводимых через месяц.

Четвёртой группе (основная III, 31 пациент) проводили комплексное лечение, включающее комбинацию двух процедур ИЛК и двух циклов ФФ.

### Методы регистрации исходов

Исследование клинического состояния пациентов проводили по модифицированной Ванкуверской шкале оценки признаков рубцовой деформации (Vancouver scar scale, VSS), включающей оценку четырёх параметров рубца: васкуляризации, высоты или толщины, эластичности и пигментации [13].

Для проведения корреляционной адаптометрии были использованы параметры, характеризующие состояние перекисного метаболизма, микроциркуляторно-тканевой системы в зоне рубца (тканевая перфузия, уровень сатурации O<sub>2</sub> смешанной крови в микроциркуляторном русле,

активность трансмембранных белков электрон-транспортной цепи), а также содержание в крови ММП и их тканевого ингибитора.

Обследование пациентов проводили дважды: до начала лечения и через 2 недели по окончании курсового лечения. Все участники исследования дали информированное письменное согласие согласно требованиям ГОСТ Р ИСО 14155-2014.

### Этическое утверждение

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Перед проведением исследования все пациенты дали информированное согласие на обработку персональных данных и участие в обследовании.

### Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.6 (StatSoft, США), используя параметрические методы оценки достоверности статистических различий, а также возможности корреляционного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение курсового лечения у пациентов с незрелыми ГРК позволило установить хорошую переносимость воздействия физиотерапевтических факторов, при этом положительная динамика клинических проявлений рубцовых изменений кожи, оцениваемых по VSS (табл. 1), в контрольной и основных группах носила неодинаковый характер и возрастала в ряду: Контроль < ФФ < ИЛК < ИЛК+ФФ.

У пациентов контрольной группы, где в качестве лечебного воздействия применялись силиконовые пластины, достоверному регрессу подверглись параметры, характеризующие васкуляризацию рубца (-14;  $p < 0,05$ ), его высоту над поверхностью кожи (-22;  $p < 0,05$ ) и эластичность (-11;  $p < 0,05$ ), в результате чего цвет рубца побледнел, изменившись с багрового на розовый, а его консистенция из плотной стала более эластичной. Применительно к силиконовым гелям и пластинам в литературе обсуждается их высокая эффективность при использовании для профилактики образования патологического рубцевания [14, 15]. Согласно результатам метаанализа, проведённого С. Choi и соавт. [16], применение этого метода для терапии зрелых ГРК лишь незначительно улучшало показатели VSS.

Механизм действия силиконовой терапии связывают с активацией кератиноцитов в результате их гидратации [17]. Наблюдаемое снижение трансэпидермальной потери воды препятствует передаче сигналов, опосредованных цитокинами, что приводит к ингибированию коллагенсинтетической активности фибробластов [18]. В качестве дополнительных факторов, по мнению Л.В. Ковалевой [19],

**Таблица 1.** Динамика частоты жалоб и клинических параметров незрелых гипертрофических рубцов при проведении различных схем терапии**Table 1.** Dynamics of the frequency of complaints and clinical parameters of immature hypertrophic scars during various therapy regimens

Показатель VSS		Контрольная группа	Основная группа I (ФФ)	Основная группа II (ИЛК)	Основная группа III (ИЛК+ФФ)
Васкуляризация	До	2,51±0,029	2,47±0,031	2,43±0,034	2,54±0,028
	После	2,16±0,025*	1,99±0,025*#	1,19±0,017*#	0,56±0,006*#
Пигментация	До	1,36±0,038	1,39±0,037	1,34±0,040	1,42±0,035
	После	1,25±0,036	1,18±0,032*	1,0±0,031*#	0,91±0,024*#
Эластичность	До	3,12±0,053	3,07±0,056	3,13±0,050	3,21±0,046
	После	2,78±0,046*	1,93±0,036*#	1,19±0,032*#	1,28±0,019*#
Высота/толщина	До	1,43±0,034	1,54±0,028	1,46±0,032	1,39±0,037
	После	1,12±0,027*	1,11±0,020*	0,99±0,021*#	0,76±0,020*#
Сумма баллов	До	8,44±0,133	8,47±0,136	8,36±0,146	8,56±0,134
	После	7,31±0,115*	6,21±0,101*#	5,10±0,089*#	3,51±0,049*#

**Примечание.** \* Достоверное отличие от соответствующего показателя до лечения при  $p < 0,05$ ; # достоверное отличие от соответствующего показателя контрольной группы при  $p < 0,05$ . ФФ — фонофорез Ферменкола; ИЛК — импульсный лазер на красителе.

**Note:** \* Significant difference from the corresponding indicator before treatment at  $p < 0.05$ ; # significant difference from the corresponding indicator of the control group at  $p < 0.05$ . ФФ — Fermencol phonophoresis; ИЛК — pulsed dye laser.

могут рассматриваться такие, как равномерная компрессия, уменьшающая объём внеклеточного матрикса, а также сдавление мелких сосудов и капилляров, что приводит к кислородной недостаточности ткани рубца и снижению транспорта медиаторов воспаления.

Применение физиотерапевтических факторов в виде ИЛК и ФФ способствовало формированию более выраженного эффекта оцениваемых параметров VSS, достоверно превышающих контрольную группу на 9–37% ( $p < 0,05$ ). Максимальный эффект был отмечен в группе с комбинированным применением ИЛК и ФФ. В частности, через 2 недели по окончании лечения наблюдали снижение васкуляризации рубца на 78% ( $p < 0,05$ ), его высоты над поверхностью кожи на 45% ( $p < 0,05$ ), пигментации на 36% ( $p < 0,05$ ) и эластичности на 60% ( $p < 0,05$ ). Согласно суммарной оценке всех четырёх параметров VSS, наибольший клинический регресс наблюдался в основной группе III (на 57%,  $p < 0,05$ ), в основных группах I и II показатель снизился на 39 и 27% соответственно ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе данный параметр также носил достоверный характер, однако имел минимальное значение (-13%,  $p < 0,05$ ).

Принимая во внимание тот факт, что в группах с применением физиотерапевтических воздействий клинические признаки рубцов подвергались более выраженной положительной динамике, необходимо, на наш взгляд, более подробно рассмотреть механизмы реализации терапевтической эффективности ИЛК и ФФ.

Механизм действия ИЛК сопряжён с развитием фото-термической коагуляции сосудов, расположенных в ткани незрелого рубца. Хромофором для ИЛК с длиной волны

895 нм выступает оксигемоглобин, нагревание которого запускает процессы селективного ангиофототермолиза, приводящие к микроваскулярному тромбозу в зоне лазерного воздействия [7, 9, 20]. Избирательный характер воздействия обеспечивается за счёт того, что коэффициенты поглощения мишени (оксигемоглобин) и окружающей ткани различны, а продолжительность лазерного импульса меньше термической релаксации сосуда [5, 9]. Наступающая облитерация сосудов рубцовой ткани способствует ограничению его роста, уменьшает интенсивность окраски рубца, снижает его высоту и делает более эластичным. В исследовании ряда авторов приводятся факты снижения выработки трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) при воздействии ИЛК, в результате чего устраняется ингибирующее влияние TGF- $\beta 1$  на экспрессию ММП, и снижается пролиферативная активность фибробластов в отношении коллагена III типа [21]. Такой комплексный терапевтический алгоритм, реализуемый в отношении незрелых ГРК при применении технологии ИЛК, определяет достаточно высокую клиническую эффективность, подтверждаемую другими авторами [22, 23].

Биологические эффекты Ферменкола, определяющие динамику клинических проявлений незрелых ГРК, обусловлены способностью препарата демонстрировать высокую протеолитическую активность в отношении коллагена, гликозаминогликанов и аминокислотных остатков [10]. В результате происходит деградация внутриклеточного матрикса и его элиминация, что способствует устранению субъективных проявлений ГРК и уменьшению клинических параметров оценки рубцовой ткани, оцениваемых по VSS. Важным дополнением применения



препарата коллагеназ выступает его ультразвуковая доставка в кожу, поскольку сам ультразвук обладает противорубцовым действием, реализуемым за счёт механических и термических свойств [24]. Наблюдаемый при проведении ультразвуковой терапии дефиброзирующий эффект реализуется через деформацию и микромассаж рубцовой ткани, потенцирование экспрессии ММП, деполимеризацию гиалуроновой кислоты и нормализацию синтеза коллагена и эластина [25, 26].

Дополнительные возможности для анализа клинической эффективности использования различных методов лечения незрелых ГРК предоставляет корреляционная адаптометрия, которая базируется на теории графов (корреляционных плеед). Данный метод был предложен в 1987 г. для оценки степени напряжения адаптационных механизмов человека (или популяции людей) при изменении воздействующих антропоэкологических факторов [27]. Содержание метода сводится к утверждению о том, что при наличии высокого потенциала функциональных резервов, определяющих цену адаптации при воздействии факторов, угрожающих гомеостазом, отсутствует тесная корреляция между результирующим признаком (параметром, определяющим гомеостаз) и независимыми переменными, отражающими состояние функциональных и регуляторных систем организма [28]. В этих условиях отклонения независимых параметров, происходящие при внешних воздействиях или внутренних изменениях, будут компенсироваться имеющимся запасом резервных (адаптивных) возможностей организма человека без заметного влияния на результирующий признак [29]. Таким образом, подвижность динамической системы, представленная во взаимодействии независимых переменных и результирующего фактора и описываемая совокупностью корреляционных связей, определяется адаптивными резервами организма. В качестве зависимой переменной (результирующего признака) выступал суммарный параметр VSS ( $\Sigma_{VSS}$ ). Исходным материалом для вычисления корреляционных графов являлась матрица независимых переменных, обладающих патогенетической значимостью в отношении рассматриваемой патологии. В данном случае это были переменные, отражающие состояние про- и антиоксидантных систем (малоновый диальдегид, основания Шиффа, супероксиддисмутаза, каталаза), микроциркуляторнотканевой системы в зоне рубца (показатель микроциркуляции, доля нутритивного кровотока, показатель шунтирования, величина эндотелиального, нейрогенного и миогенного тонуса, скорость потребления кислорода, показатель окислительного метаболизма) и содержание в крови ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1.

Результаты проведённого корреляционного анализа представлены в **табл. 2**. Вычисление веса корреляционного графа G проводили по формуле [30]:

$$G = \sum_{i < j}^n |r_{ij}|,$$

где  $r_{ij}$  — коэффициент корреляции между независимыми переменными и суммой баллов по VSS.

Величина корреляционного графа (G) отражает способность организма поддерживать гомеостаз в условиях изменения параметров независимых переменных. Низкие значения корреляционного графа свидетельствуют о свободном поведении корреляционных пар, что имеет место быть, как правило, только при высоком уровне функциональных резервов и адаптивных возможностей организма человека, определяющем его состояние здоровья.

Как следует из представленных данных, самое низкое значение корреляционного графа было выявлено в основной группе III, где в качестве метода лечения использовали ИЛК в комбинации с ФФ. Отмеченный факт доказывает, что именно в этой группе была достигнута самая высокая клиническая эффективность лечения незрелых ГРК, когда обнаруживаются низкие значения коэффициентов корреляции между гомеостатическим параметром ( $\Sigma_{VSS}$ ), с одной стороны, и функциональными и биохимическими переменными — с другой. Достижение низкого значения корреляционного графа возможно при увеличении адаптивных резервов, которые указывают на возросший уровень резистентности организма человека к воздействию неблагоприятных факторов. В контроле значение корреляционного графа было минимальным по сравнению с другими группами, что свидетельствует о наличии тесных корреляционных связей между  $\Sigma_{VSS}$  и независимыми переменными. В этих условиях колебания функциональных и биохимических параметров будут оказывать выраженное детерминирующее влияние на гомеостатический параметр, что ассоциировано с низким значением адаптационного потенциала. Применение ИЛК и ФФ в режиме моновоздействия приводит к более выраженному, по сравнению с контролем, улучшению клинической картины заболевания, о чём свидетельствует снижение веса корреляционного графа в сравнении с контрольной группой.

Таким образом, анализ эффективности лечения пациентов с незрелыми ГРК, выполненный с помощью метода корреляционного графа, позволяет заключить, что наилучший клинический результат был достигнут в основной группе III (комбинированное применение ИЛК и ФФ). Применение методики корреляционной адаптометрии позволяет объективизировать полученные клинические данные, оценив их с помощью категории функциональных резервов организма.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом результаты выполненного исследования позволили установить, что применение ИЛК, ФФ и их комбинации имеют различную клиническую эффективность, превосходящую курсовую локальную компрессионную терапию с использованием силиконовых пластин. Максимальный терапевтический эффект был отмечен в группе комплексного использования ИЛК и ультразвукового введения ферментного препарата. Выявленный

**Таблица 2.** Коэффициенты корреляции между суммой баллов по Ванкуверской шкале оценки признаков рубцовой деформации и клинико-функциональными и биохимическими параметрами пациентов с незрелыми гипертрофическими рубцами кожи при применении различных методов терапии

**Table 2.** Correlation coefficients between the sum of Vancouver scar scale scores and the clinical, functional and biochemical parameters of patients with immature hypertrophic scars when using various therapies

Признак-фактор	Коэффициент корреляции Пирсона			
	Контрольная группа	Основная группа I (ФФ)	Основная группа II (ИЛК)	Основная группа III (ИЛК±ФФ)
Показатель микроциркуляции ( $I_m$ )	±0,51*	±0,41*	±0,22	±0,15
Доля нутритивного кровотока ( $I_{nutr}$ )	-0,36	-0,30	-0,15	-0,11
Показатель шунтирования ( $BI(I_m)$ )	±0,28	±0,26	±0,18	±0,13
Величина эндотелиального тонуса (ЕТ)	±0,11	±0,09	±0,07	±0,07
Величина нейрогенного тонуса (НТ)	-0,19	-0,11	±0,05	±0,04
Величина миогенного тонуса (МТ)	±0,41*	±0,35	±0,30	±0,21
Скорость потребления кислорода (ОС)	-0,37*	-0,33	-0,29	-0,24
Показатель окислительного метаболизма (ОМ)	-0,46*	-0,39*	-0,23	-0,17
Малоновый диальдегид (МДА)	±0,42*	±0,40*	±0,32	±0,24
Основания Шиффа (ОШ)	±0,39*	±0,33	±0,29	±0,26
Каталаза	-0,34	-0,31	-0,27	-0,30
Супероксиддисмутаза (СОД)	-0,47*	-0,34	-0,28	-0,19
Матриксная металлопротеиназа 1 (ММП-1)	-0,48*	-0,41*	-0,39*	-0,37*
Матриксная металлопротеиназа 9 (ММП-9)	-0,31	-0,25	-0,23	-0,21
Тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 (ТИМП-1)	±0,26	±0,19	±0,18	±0,15
Вес корреляционного графа (G)	5,36	4,47	3,45	2,84

**Примечание.** \* Уровень значимости коэффициента корреляции при  $p < 0,05$ . ФФ — фонофорез Ферменкола; ИЛК — импульсный лазер на красителе.

**Note:** \* The significance level of the correlation coefficient at  $p < 0.05$ . ФФ — Fermencol phonophoresis; ИЛК — pulsed dye laser.

синергический тип взаимодействия двух физиотерапевтических факторов обусловлен различной модальностью, точками приложения и механизмами реализации их терапевтической активности. Применение метода корреляционной адаптометрии, направленного на поиск корреляционных плеяд, позволило дополнительно объективизировать преимущества комбинированной физиотерапии и доказать, что повышение клинической эффективности определяется возросшим уровнем функциональных резервов и адаптивных способностей организма.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** The authors declare no external funding for the study.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Conflict of interest.** The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Вклад авторов.** Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: К.В. Исмаилян — сбор и статистическая обработка материала, подготовка и написание текста статьи; Л.С. Круглова — концепция и дизайн исследования; С.Н. Нагорнев — анализ литературных источников, редактирование статьи; В.К. Фролков — статистический анализ первичного материала, редактирование статьи.

**Authors' contributions.** The authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). K.V. Ismailyan — collection and statistical processing of material, preparation and writing of the text of the article; L.S. Kruglova — concept and design of the study; S.N. Nagornev — analysis of literary sources, article editing; V.C. Frolkov — statistical analysis of primary material, article editing.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Курганская И.Г. Высокоинтенсивная лазеротерапия пациентов с патологическими рубцами кожи: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2021. 34 с.
- Мантурова Н.Е., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Рубцы кожи. Клинические проявления, диагностика и лечение. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 208 с.
- Круглова Л.С., Талыбова А.М., Глузмина М.М. Акне и симптомокомплекс постакне: клиническая картина и методы терапии // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018. № 1. С. 21–26.
- Ковалева Л.Н. Современный дифференцированный подход к комплексному лечению и профилактике рубцов кожи разной этиологии // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2016. № 1–4. С. 188–198.
- Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. Москва: Алькор-Паблишерс, 2018. 280 с.
- Li N., Yang L., Cheng J., et al. Clinical comparative study of pulsed dye laser and ultra-pulsed fractional carbon dioxide laser in the treatment of hypertrophic scars after burns // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2018. Vol. 34, N 9. P. 603–607. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.09.009
- Белышева Т.С., Котлукова Н.П., Валиев Т.Т., и др. Результаты лазеротерапии младенческих гемангиом у детей со стойкими остаточными явлениями после системной терапии пропранололом: клинические случаи // Вопросы современной педиатрии. 2021. Т. 20, № 5. С. 418–425.
- Deng H., Tan T., Luo G., et al. Vascularity and thickness changes in immature hypertrophic scars treated with a pulsed dye laser // *Lasers Surg Med*. 2020. Online ahead of print. doi: 10.1002/lsm.23366
- Пушкарева А.Е., Пономарев И.В., Казарян М.А., и др. Сравнительный анализ нагрева кровеносных сосудов различными медицинскими лазерами с помощью численного моделирования // Оптика атмосферы и океана. 2018. Т. 31, № 3. С. 229–232.
- Карпова Т.Н., Пономаренко Г.Н., Самцов А.В. Электро- и ультрафонофорез коллагеназы в коррекции рубцов кожи // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2009. № 1. С. 89–93.
- Клинический протокол по диагностике и лечению пациентов с рубцовыми поражениями кожи. Москва, 2014. Режим доступа: <https://pandia.ru/text/80/521/21751.php>. Дата обращения: 15.07.2022.
- Шакина Л.Д., Пономарев И.В., Смирнов И.Е. Лазерная хирургия сосудистых опухолей кожи у детей раннего возраста // Российский педиатрический журнал. 2019. Т. 22, № 2. С. 99–105.
- Fearmonti R., Bond J., Erdmann D. A review of scar scales and scar measuring devices // *Eplasty*. 2010. Vol. 10. P. 43.
- Hsu K.C., Luan C.W., Tsai Y.W. Review of silicone gel sheeting and silicone gel for the prevention of hypertrophic scars and keloids // *Wounds*. 2017. Vol. 29, N 5. P. 154–158.
- Pruksapong C., Burusapat C., Hongkarnjanakul N. Efficacy of silicone gel versus silicone gel sheet in hypertrophic scar prevention of deep hand burn patients with skin graft: A prospective randomized controlled trial and systematic review // *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020. Vol. 8, N 10. P. e3190. doi: 10.1097/GOX.0000000000003190
- Choi C., Mukovozov I., Jazdarehee A., et al. Management of hypertrophic scars in adults: A systematic review and meta-analysis // *Australas J Dermatol*. 2022. Vol. 63, N 2. P. 172–189. doi: 10.1111/ajd.13790
- Tandara A.A., Mustoe T.A. The role of the epidermis in the control of scarring: Evidence for mechanism of action for silicone gel // *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008. Vol. 61, N 10. P. 1219–1225. doi: 10.1016/j.bjps.2008.03.022
- Mustoe T.A. Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scar management // *Aesthetic Plast Surg*. 2008. Vol. 32, N 1. P. 82–92. doi: 10.1007/s00266-007-9030-9
- Ковалева Л.Н. Клинико-морфологические параллели у пациентов с рубцовой патологией кожи // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2016. № 1–4. С. 108–117.
- Вертиева Е.Ю., Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., и др. Обзор патогенетических механизмов и методов коррекции рубцов // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. Т. 18, № 1. С. 51–57.
- Kuo Y.R., Jeng S.F., Wang F.S., et al. Flashlamp pulsed dye laser (PDL) suppression of keloid proliferation through down-regulation of TGF-beta1 expression and extracellular matrix expression // *Lasers Surg Med*. 2004. Vol. 34, N 2. P. 104–108. doi: 10.1002/lsm.10206
- Katz T.M., Glaich A.S., Goldberg L.H., et al. 595-nm long pulsed dye laser and 1450-nm diode laser in combination with intral-lesional triamcinolone/5-fluorouracil for hypertrophic scarring following a phenol peel // *J Am Acad Dermatol*. 2010. Vol. 62, N 6. P. 1045–1049. doi: 10.1016/j.jaad.2009.06.054
- Leclère F.M., Mordon S.R. Twenty-five years of active laser prevention of scars: What have we learned? // *J Cosmet Laser Ther*. 2010. Vol. 12, N 5. P. 227–234. doi: 10.3109/14764172.2010.514923
- Стенько А.Г., Талыбова А.М., Коваленко А.А., и др. Вопросы эффективной терапии рубцовых деформаций // Медицинский алфавит. 2019. Т. 2, № 26. С. 62–66.
- Chen H., Qin J., Hu Y. Efficient degradation of high-molecular-weight hyaluronic acid by a combination of ultrasound, hydrogen peroxide, and copper ion. *Molecules*. 2019. Vol. 24, N 3. P. 617. doi: 10.3390/molecules24030617
- Prieto J.G., Pulido M.M., Zapico J., et al. Comparative study of hyaluronic derivatives: Rheological behaviour, mechanical and chemical degradation // *Int J Biol Macromol*. 2005. Vol. 35, N 1–2. P. 63–69. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2004.12.003
- Горбань А.Н., Манчук В.Т., Петушкова Е.В. Динамика корреляции между физиологическими параметрами при адаптации и эколого-эволюционный принцип полифакториальности // Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем. 1987. № 10. С. 187–198.
- Гребнева Е.Н. Динамика адаптационных процессов при действии стрессового фактора различной модальности // Ученые записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадского. 2008. Т. 21, № 3. С. 48–56.
- Герасимов А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие. Москва: МИА, 2007. 480 с.
- Шпитонков М.И. Метод корреляционной адаптометрии для оценки эффективности экзогенных воздействий на антиоксидантную систему // Исследование операций (модели, системы, решения). 2021. № 7. С. 48–55.



## REFERENCES

1. Kurganskaya IG. High-intensity laser therapy of patients with pathological skin scars [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2021. 34 p. (In Russ).
2. Manturova NE, Kruglova LS, Stenko AG. Skin scars. Clinical manifestations, diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 208 p. (In Russ).
3. Kruglova LS, Talybova AM, Kuzmina MM. Acne and post-acne symptom complex: Clinical picture and methods of therapy. *Kremlin Medicine. Clin Bulletin*. 2018;(1):21–26. (In Russ).
4. Kovaleva LN. A modern differentiated approach to the complex treatment and prevention of skin scars of various etiologies. *Dermatovenereology. Cosmetology. Sexopathology*. 2016; (1-4):188–198. (In Russ).
5. Potekaev NN, Kruglova LS. Laser in dermatology and cosmetology. Moscow: Al'kor-Publishers; 2018. 280 p. (In Russ).
6. Li N, Yang L, Cheng J, et al. Clinical comparative study of pulsed dye laser and ultra-pulsed fractional carbon dioxide laser in the treatment of hypertrophic scars after burns. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2018;34(9):603–607. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.09.009
7. Belysheva TS, Kotlukova NP, Valiev TT, et al. Results of laser therapy of infant hemangiomas in children with persistent residual phenomena after systemic therapy with propranolol: Clinical cases. *Issues Modern Pediatrics*. 2021;20(5):418–425. (In Russ).
8. Deng H, Tan T, Luo G, et al. Vascularity and thickness changes in immature hypertrophic scars treated with a pulsed dye laser. *Lasers Surg Med*. 2020. Online ahead of print. doi: 10.1002/lsm.23366
9. Pushkareva AE, Ponomarev IV, Kazaryan MA, et al. Comparative analysis of heating of blood vessels by various medical lasers using numerical modeling. *Optics Atmosphere Ocean*. 2018;31(3):229–232. (In Russ).
10. Karpova TN, Ponomarenko GN, Samtsov AV. Electro- and ultraphonophoresis of collagenase in the correction of skin scars. *Bulletin Russ Military Med Academy*. 2009;(1):89–93. (In Russ).
11. Clinical protocol for the diagnosis and treatment of patients with scarred skin lesions. Moscow; 2014. (In Russ). Available from: <https://pandia.ru/text/80/521/21751.php>. Accessed: 15.07.2022.
12. Shakina LD, Ponomarev IV, Smirnov IE. Laser surgery of vascular skin tumors in young children. *Russ Pediatric J*. 2019;22(2):99–105. (In Russ).
13. Fearnonti R, Bond J, Erdmann D. A review of scar scales and scar measuring devices. *Eplasty*. 2010;(10):43.
14. Hsu KC, Luan CW, Tsai YW. Review of silicone gel sheeting and silicone gel for the prevention of hypertrophic scars and keloids. *Wounds*. 2017;29(5):154–158.
15. Prukspong C, Burusapat C, Hongkarnjanakul N. Efficacy of silicone gel versus silicone gel sheet in hypertrophic scar prevention of deep hand burn patients with skin graft: A prospective randomized controlled trial and systematic review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020;8(10):e3190. doi: 10.1097/GOX.0000000000003190
16. Choi C, Mukovozov I, Jazdarehee A, et al. Management of hypertrophic scars in adults: A systematic review and meta-analysis. *Australas J Dermatol*. 2022;63(2):172–189. doi: 10.1111/ajd.13790
17. Tandara AA, Mustoe TA. The role of the epidermis in the control of scarring: Evidence for mechanism of action for silicone gel. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(10):1219–1225. doi: 10.1016/j.bjps.2008.03.022
18. Mustoe TA. Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scar management. *Aesthetic Plast Surg*. 2008;32(1):82–92. doi: 10.1007/s00266-007-9030-9
19. Kovaleva LN. Clinical and morphological parallels in patients with scar skin pathology. *Dermatovenereol Cosmetol Sexopathol*. 2016;(1-4):108–117. (In Russ).
20. Vertieva EY, Olisova OY, Kochergin NG, et al. Review of pathogenetic mechanisms and methods of scar correction. *Russ J Skin Venereal Diseases*. 2015;18(1):51–57. (In Russ).
21. Kuo YR, Jeng SF, Wang FS, et al. Flashlamp pulsed dye laser (PDL) suppression of keloid proliferation through down-regulation of TGF-beta1 expression and extracellular matrix expression. *Lasers Surg Med*. 2004;34(2):104–108. doi: 10.1002/lsm.10206
22. Katz TM, Glaich AS, Goldberg LH, et al. 595-nm long pulsed dye laser and 1450-nm diode laser in combination with intralesional triamcinolone/5-fluorouracil for hypertrophic scarring following a phenol peel. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):1045–1049. doi: 10.1016/j.jaad.2009.06.054
23. Leclère FM, Mordon SR. Twenty-five years of active laser prevention of scars: What have we learned? *J Cosmet Laser Ther*. 2010;12(5):227–234. doi: 10.3109/14764172.2010.514923
24. Stenko AG, Talybova AM, Kovalenko AA, et al. Questions of effective therapy of scar deformities. *Med Alphabet*. 2019;2(26):62–66. (In Russ).
25. Chen H, Qin J, Hu Y. Efficient degradation of high-molecular-weight hyaluronic acid by a combination of ultrasound, hydrogen peroxide, and copper ion. *Molecules*. 2019;24(3):617. doi: 10.3390/molecules24030617
26. Prieto JG, Pulido MM, Zapico J, et al. Comparative study of hyaluronic derivatives: Rheological behaviour, mechanical and chemical degradation. *Int J Biol Macromol*. 2005;35(1-2):63–69. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2004.12.003
27. Gorban AN, Manchuk VT, Petushkova EV. Dynamics of correlation between physiological parameters during adaptation and the ecological-evolutionary principle of multifactoriality. *Problems Ecological Monitoring Modeling Ecosystems*. 1987;(10):187–198. (In Russ).
28. Grebneva EN. Dynamics of adaptation processes under the action of a stress factor of various modality. *Scientific Notes Tauride National University named after V.I. Vernadsky*. 2008;21(3):48–56. (In Russ).
29. Gerasimov AN. Medical statistics: Textbook. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2007. 480 p. (In Russ).
30. Shpionkov MI. Method of correlation adaptometry for evaluating the effectiveness of exogenous effects on the antioxidant system. *Operations Research (models, systems, solutions)*. 2021;(7):48–55. (In Russ).

## ОБ АВТОРАХ

*Автор, ответственный за переписку:*

**Нагорнев Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор;  
адрес: Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко,  
д. 19, стр. 1А;  
e-mail: drnag@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1190-1440>;  
eLibrary SPIN: 2099-3854

**Исмаилян Кристина Вадимовна**;  
e-mail: k9067733336@gmail.com;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2473-3204>

**Круглова Лариса Сергеевна**, д.м.н., профессор;  
e-mail: kruglovals@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;  
eLibrary SPIN: 1107-4372

**Фролков Валерий Константинович**;  
e-mail: fvk49@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1277-5183>;  
eLibrary SPIN: 3183-0883

## AUTHORS' INFO

*The author responsible for the correspondence:*

**Sergey N. Nagornev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 19, Marshala Timoshenko str., Moscow,  
121359, Russia;  
e-mail: drnag@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1190-1440>;  
eLibrary SPIN: 2099-3854

**Kristina V. Ismailyan**;  
e-mail: k9067733336@gmail.com;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2473-3204>

**Larisa S. Kruglova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
e-mail: kruglovals@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;  
eLibrary SPIN: 1107-4372

**Valery K. Frolkov**;  
e-mail: fvk49@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1277-5183>;  
eLibrary SPIN: 3183-0883