

УЛУЧШЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛАЗЕРНОЙ ШЛИФОВКИ И АНТИОКСИДАНТОВ

IMPROVED RESULTS OF LASER RESURFACING WITH ANTIOXIDANT TREATMENTS

А.Лючи¹, К. Де Люка¹, П.Коркина² A. Luci¹, C. De Luca¹, and L. Korkina²

¹ *Институт патологии кожи Святой Девы Марии (ИДИ), Рим, Италия*

² *Российский государственный медицинский университет (РГМУ), Москва, Россия*

¹ *Istituto Dermatologico dell'Immacolata, IRCCS, Via Monti di Creta 104, I-00167 Rome, Italy. TEL/FAX +39-06-66464430, e-mail: a.luci@idi.it*

² *Russian State Medical University, Moscow, Russia. Тел/Факс 095 4347187, e-mail: korkin@aha.ru*

ABSTRACT

Laser resurfacing for wrinkle and scar treatment requires appropriate pre- and post-op treatments, crucial for correct re-epithelization and erythema control. Antioxidants have been shown to enhance wound healing by reducing free radical damage. In our study we performed partial (periocular and perioral) facial laser resurfacing (Smart Pulse CO2 laser, DEKA, Italy) in a selected group of 30 photo-aged patients. We compared two groups of 15 subjects, group A treated with conventional pre- and post-laser protocols, group B where antiviral treatment was replaced with pre- and post-operational oral administration of a selected nutraceutical formulation containing vitamin E, ubiquinone, selenium, methionine and soy phospholipids, with potent antioxidant and immuno-modulating properties, associated with post-op topical emollient creams and a high SPF sunscreen enriched in selected skin-protective antioxidants. Antioxidant protocol displayed more satisfactory effects in the speed of wound healing, erythema degree and length of resolution time, skin itching, stinging and tension sensation, and in the prevention of herpes simplex infection. Cutaneous normalization was accelerated, with long-lasting results, as demonstrated by the 5 y. follow-up examinations. To ameliorate the benefits of facial skin resurfacing, and other laser surgery procedures, limiting pharmacological treatments, the use of appropriate topical and oral antioxidants is highly recommended.

ВВЕДЕНИЕ

Лазерная шлифовка лица является широко используемым методом удаления морщин и рубцов, которая даёт положительные эстетические и психологические результаты. Известно, что CO₂ лазерное излучение проникает глубоко и действует на уровне эпидермиса и дермы; поэтому этот тип лазеров используют, в основном, для удаления глубоких морщин (3-4 степени), в то время, как Er:YAG лазерное излучение не достигает дермы и используется для сглаживания поверхностных морщин (1-2 типа) (1). В обоих случаях, необходимо пред- и пост-операционные лечебно-профилактические процедуры, которые являются определяющими как для немедленного успеха операции, снижения риска осложнений, так и для поддержания длительного эстетического эффекта. Первичными жалобами пациентов после лазерной шлифовки являются инфекции, недостаточная скорость эпителизации раневой поверхности и длительная эритема. Ряд исследований продемонстрировали способность отдельных антиоксидантов ускорять заживление через механизм защиты от избыточного свободнорадикального повреждения (2-4). В частности, было показано,

что аппликация растворов аскорбиновой кислоты снижала степень и длительность пост-операционной эритемы. Целью настоящего исследования стала оценка пред- и пост-операционных протоколов лечения, включающих системные и топические антиоксиданты, на наличие и тяжесть осложнений и длительность эффекта лазерной шлифовки лица. Была произведена шлифовка лица 30 пациентам с признаками фотостарения, из них 15 пациентов получали традиционную терапию, а другие 15 дополнительно получали препараты, обогащенные антиоксидантами, которые обладают свойствами защиты кожи.

ПАЦИЕНТЫ И ОСНОВНАЯ ПРОЦЕДУРА

Тридцать пациентов с признаками фотостарения кожи лица были отобраны для исследования и включены в него в период с 1998 по 2002 год (Клинические испытания проходили в отделении Дерматологической лазерной хирургии, ИДИ, Рим). В группу вошли 28 женщин и 2 мужчины в возрасте 46-72 года со II-III фототипом кожи. Критериями исключения были: лечение ретиноидами, склонность к гипертрофическому склерозированию, системные заболевания соединитель-

ной ткани, иммуно-супрессивная химио- и радиотерапия. Перед включением в клиническое исследование все пациенты подписали согласие на участие. Лазерные процедуры были проведены CO₂ лазером (Smart Pulse, DEKA M.E.L.A., Florence, Italy) с последовательными проходами сканнера (5x5 и 8x8), частотой 100 Hz и мощностью/энергией 4W/ 50mJ или 6,3W/ 75mJ в зависимости от глубины морщин. Эрбиевый лазер использовали для обработки незагнущих CO₂ лазером частей поверхности. Для обезболивания блокировали супраорбитальные, инфраорбитальные и мандибулярные нервы. Постоперационное лечение раны проводилось неокклюзивными методами.

ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.

Тридцать пациентов были случайным образом рандомизированы в две группы: 15 человек составили группу А и они получали метилпреднизолон системно за день до и в течение трёх дней после операции, АЦИКЛОВИР для профилактики вирусных осложнений, раствор РИФАМПИЦИНА накладывался на рану ежедневно, увлажняющие кремы с момента образования твёрдой корочки, солнечные фильтры после полного восстановления. В группе Б противовирусная терапия была замещена витаминной антиоксидантной добавкой ИММУДЖЕН (IDIFARM, Rome, Italy), 4 капсулы в день в течение 1 месяца до и 2-х месяцев после операции. ИММУДЖЕН содержит 50 мг убихинола, 50 мг природного витамина Е, 50 мкг аспартата селена, 200 мг метионина и 200 мг соевых фосфолипидов. После операции раневая поверхность обрабатывалась раствором антоцианинов черники и гидратирующими кремами, обогащёнными антиоксидантами (ДЕКОРТИЛ С, ФЛУДЖЕНА увлажняющий, ИДИБИМБО паста, все производства ИДИФАРМ, Рим,

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

Наш опыт показал значительно укороченный срок заживления раны при неокклюзивной обработке раневой поверхности. Мы разреша-

Таблица 1. Пре- и постоперационный протокол

Пред-операционный протокол		Пост-операционный протокол	
Группа А	Группа Б	Группа А	Группа Б
Ацикловир 800 мг (3 капли/день, 1 день до и 5 дней после шлифовки)	ИММУДЖЕН (Immugen®) 4 капсулы/день, 1 месяц до и 2 месяца после шлифовки	Антибиотики, если нужно	
Антоцианиды черники		Рифампицин местно, 3-4 дня после операции	
Преднизолон, 25 мг (1 день до и три дня после процедуры)		Увлажняющие и эмульгирующие кремы, начиная с 5го дня и до полного заживления	ДЕКОРТИЛ С (Decortil C®), начиная с 5го дня до полной нормализации
		Гидратирующие кремы и солнечные фильтры после полного восстановления	ФЛУДЖЕНА (Flugena®) Idratante, Idibimbo® Pasta, Idisole® Extreme 60 (после восстановления)

ем самопроизвольное отпадение корочки на 10-15 сутки, что в норме сопровождается умеренной эритемой в течение 2-х недель. Нормальные условия ре-эпителизации позволяют пациентам вернуться к их обычной социальной жизни через 15 дней. Шлифовка лица проводится нами в несколько этапов, начиная с обработки области лба, затем щёк, периоральной и периорбитальной областей. Наиболее нежелательными побочными эффектами после лазерной хирургии являются инфекции, упорная эритема, усиление акне, нарушенная пигментация и феномен Кёбнера (1, 5). Известно ускорение эпителизации и уменьшение признаков эритемы после лазерной шлифовки на фоне местного применения водного раствора аскорбиновой кислоты (2, 3). Хорошо изве-

Таблица 2. Сравнительные клинические наблюдения в экспериментальной и контрольной группах пациентов.

Осложнения	Группа А	Группа Б	Время наблюдения
Суперинфекции	0	0	день 15
Herpes simplex	1	0	день 7
Персистирующая эритема	2	0	2 месяца после
Слабая дисхромия	3	0	2 месяца и более

Таблица 3. Основные клинические эффекты в экспериментальной группе Б

Ускоренное заживление	Клиническое наблюдение
Сниженная частота эритемы	Клиническое наблюдение
Более слабо выраженная эритема	Клиническое наблюдение
Короче длительность эритемы	Клиническое наблюдение
Защита от герпетической инфекции	Клиническое наблюдение
Снижение зуда и стягивания кожи	Наблюдение пациента
Уменьшение отека	Наблюдение пациента



Рис. 1 До лазерной шлифовки



Рис. 1а Через 6 месяцев после шлифовки



Рис. 1б Через пять лет после шлифовки

стная роль активных форм кислорода и азота в воспалительных реакциях кожи дает солидную основу для использования ловушек свободных радикалов и липидорастворимых антиоксидантов для ограничения области воспаления и уменьшения окислительного повреждения кожи, которые часто случаются после лазерных процедур (2). В целом ряде клинических испытаний и экспериментах на животных была доказана лидирующая роль окислительного стресса, а именно, дефицит антиоксидантных ферментов, витаминов и минералов в патогенезе ожогов, и хороший клинический эффект от применения антиоксидантов в составе пищевых добавок (6). В нашем клиническом исследовании мы достигли полной нормализации кожных покровов ко 2-3му месяцу

после операции (группа Б) и к 4-5 месяцу (группа А). Сравнительные эффекты приведены в Таблице 2. В целом, положительные клинические эффекты от применения антиоксидантов суммированы в Таблице 3 и фотографиях 1 и 2. На фотографиях можно отметить удивительно стойкий и длительный (в течение 5 лет) эстетический эффект комбинированного действия лазера и антиоксидантов.

Таким образом, прием системных препаратов, обогащенных отобранными антиоксидантами с тропностью к коже, преследовал двоякую цель: повысить антибактериальный и противовирусный иммунитет и ускорить процесс заживления. Фактически, ИММУДЖЕН положительно рекомендовал себя в серии экспериментов и клиниче-

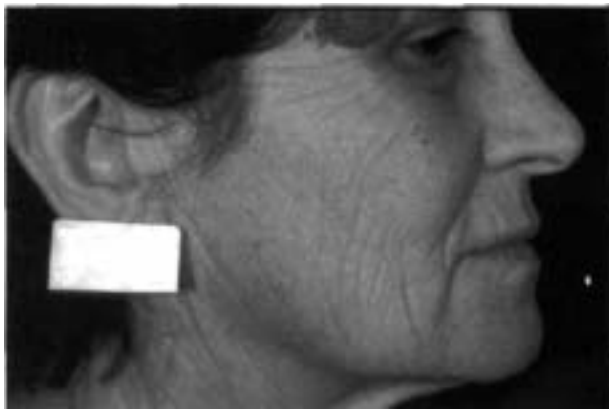


Рис. 2 До лазерной шлифовки



Рис. 2а Парциальная шлифовка



Рис. 2б Через 4 месяца после процедуры



Рис. 2в Через 5 лет после шлифовки

ских исследований как мощный стимулятор иммунной системы с одновременным проявлением антиоксидантной активности в условиях *in vivo* и *in vitro* (7). Так его способность снижать частоту рецидивов хронической вирусной инфекции была подтверждена в двойном слепом клиническом исследовании у больных, страдающих рецидивирующими бородавками (вирус папилломы человека). Исследование было проведено на представительной группе из 68 пациентов, которые удаляли бородавки методом криохирургии и имели в анамнезе хотя бы один рецидив; среднее число бородавок на пациента составляло не менее десяти (8, 9). Прием ИММУДЖЕНА увеличил число пациентов без рецидивов в течение 90 дней с 6,2% в плацебо группе до 36,1%. Что касается антибактериального иммунитета, прием ИММУДЖЕНА в комбинации с традиционными антибиотиками и дезинтоксикационными средствами, значительно улучшал клинические симптомы заболевания у больных с лакунарными ангинами и флегмонами (10). Нам представляется наиболее вероятным, что ускорение процесса заживления на фоне приема ИММУДЖЕНА происходило, частично, за счет мембрановосстанавливающего действия соевого лецитина и энергизирующего эффекта убихинола; более того, комбинация убихинола и витамина Е наиболее полно защищает цитоплазматические и митохондриальные мембраны от свободнорадикального повреждения (11). Эти системные эффекты были значительно усилены местным действием антиоксидантов в кремах (витамин Е, убихинол, альфа-бисабол, оризанол). Важно, что косметевтики, применяемые в группе Б, были обогащены скваленом (активный компонент неомыляемой фракции оливкового масла) - тритерпеноид, содержащийся исключительно в коже человека, но не других приматов. В десятках работ была доказана защитная роль сквалена против УФ-излучения и других генераторов свободных радикалов (12-15). Как и предполагалось, антиоксидантное воздействие оказалось полезным и для усиления эффекта фотоомоложения, производимого эрбиевым лазером. Похоже, что назначение антиоксидантов способно улучшить свойства поверхности кожи, подготавливаемой для трансплантации эпидермиса методом лазерной абляции (16, 17).

ЛИТЕРАТУРА.

1. DOVER J.S., HRUZA G.J., ARNDT K.A. Laser in skin resurfacing. *Semin Cutan Med Surg* 19(4): 207-20, 2000.
2. MC DANIEL D.H., ASH K., LORD J., NEWMAN J., ZULOWSKI M.. Accelerated laser resurfacing wound healing using a triad of topical antioxidants. *Dermatol. Surg* 24(6):661-4, 1998.
3. ALSTER TS, WEST TB. Effect of topical vitamin C on post-operative carbon dioxide laser resurfacing erythema. *Dermatol Surg* 24(3):331-4, 1998.
4. BRAMCATO R, SCHIAVONE I, SIANO S, LAPUCCI A, PAPUCCI L, DONNINI M, FORMIGLI L, ORLANDINI S, CARELLA G, CARONES F, CAPACCIOLIS. Prevention of corneal keratocyte apoptosis after argon fluoride excimer laser irradiation with the free radical scavenger ubiquinone Q10. *Eur J Ophthalmol* 10(1):32-8, 2002.
5. LUCIA A., DE LUCA C, KORKINA L. Laser surgery and antioxidant supplementation. S. Pietroburgo
6. MIKHAL'CHIK E., PEN'KOV L., DE LUCA C, LUCIA A., KORKINA L. I radicali liberi come mediatori della sindrome multi-organo nelle grandi ustioni in eta pediatrica. 1° Congresso nazionale Societa Italiana di Dermatologia Pediatrica. Roma, Italia, 4-6/04/2003.
7. MIKHAL'CHIK E., DEEVA I, SUPRUN M., DE LUCA C, GUARNIERI D., KORKINA L. The antioxidant and immunomodulating properties of IMMUGENT in the *in vitro* systems and animal model of peritonitis. In corso di pubblicazione su: *The Journal of Epidemiology, Microbiology and Immunopathology*, 2003.
8. LUCIA, DE LUCA C, KORKINA L.G., FILECCIA P. Effetto benefico di ImmugenT nelle verruche recidivanti: ruolo dei radicali dell'ossigeno e dell'azoto nella patogenesi delle infezioni virali cutanee. DOI 2002
9. DE LUCA C, DEEVA I, LANCIA U., FILECCIA D., LUCIA A., KORKINA L. The Role of Reactive Oxygen (ROS) and Nitrogen Species (RNS) in the Pathogenesis of Warts: Hypothesis and Reality of Clinical Trial. 32nd Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research (ESDR), Geneva (Switzerland), 18-21/09/2002.
10. KORKINA L., MIKHAL'CHIK E., KHARAEVA Z, FILECCIA D., LUCIA A., DE LUCA C. Experimental Basis for Beneficial Effects of Pro-/Antioxidants in the Treatment of Viral and Bacterial Skin Lesions. 32nd Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research (ESDR), Geneva (Switzerland), 18-21/09/2002.
11. KORKINA L. Radicali liberi ed antiossidanti nella fisiologia e patologia della cute. Effetti degli interventi cosmetologici. XXIV Congresso Nazionale Societa Italiana di Medicina Estetica, Roma, Italia, 11-13/04/2003.
12. DE LUCA C, DEEVA A., AND KORKINA L. Squalene I. Squalene: unique component of human sebum lipids. *Cosmetics & Medicine* 5: 18-24, 2002.
13. DE LUCA C, DEEVA A., AND KORKINA L. Squalene II. Squalene as an acceptor of pro-oxidant effects towards human skin. *Cosmetics & Medicine* 6: 17-26, 2002.
14. DE LUCA C, QRANDINETTIM., STANCATO A., PASSIS. Antioxidant role of squalene: the olive oil model. NATO Advanced Study Institute Co-sponsored by FEBS: "Free Radicals, Oxidative Stress and Antioxidants. Pathological and Physiological Significance". Antalya (Turkey), May 24-June 4, 1997, p.81.
15. DE LUCA C, QRANDINETTIM., STANCATO A., PASSIS. How antioxidant are sunscreen agents? 7th Congress European Society for Photobiology. Stresa, 8-13 settembre 1997.
16. GUERRA L, CAPURRO S, MELCHI F, PRIMAVERA G, BONDANZA S, CANCEDDA R, LUCIA, DE LUCA M, PELLEGRINI G. Treatment of "stable" vitiligo by Timsurgery and transplantation of cultured epidermal autografts. *Arch Dermatol* 136(11): 1380-9, 2000.
17. DE LUCA C, MELCHIF, GRANDINETTIM., MAGGIO F., STANCATO A., FAZIO M., PASSIS. Antioxidant in active vitiligo: a promising therapeutic approach. *Pigment Cell Research* (11), p.253, 1998.