




## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

# Эффективность и безопасность применения неаблятивного фракционного лазера с длиной волны 1565 нм в сочетании с кремом на основе мукополисахарида полисульфата при лечении эритематозных рубцов постакне

Xiaoli Ning MD<sup>1,2</sup>  | Ziyi Wang MD<sup>2,3</sup> | Wenmin Fei MD<sup>3</sup> | Yang Han PhD<sup>2,3</sup> |  
Baoyi Liu PhD<sup>2,3</sup> | Jingkai Xu PhD<sup>2</sup> | Chengxu Li MD<sup>2</sup> | Yong Cui MD<sup>1,2</sup>  |  
Ruixing Yu PhD<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Graduate School of Capital Medical University, Beijing, China

<sup>2</sup> Department of Dermatology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing, China

<sup>3</sup> Graduate School of Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing, China

Контакты авторов, ответственных за корреспонденцию: Yong Cui и Ruixing Yu, Отделение дерматологии Больницы китайско-японской дружбы, Пекин, Китай (Department of Dermatology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing, China). Email: wuhucuiyong@vip.163.com и yuruixing521@163.com

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Исследование направлено на оценку эффективности и безопасности применения неаблятивного фракционного лазера с длиной волны 1565 нм (NAFL) в сочетании с кремом на основе мукополисахарида полисульфата (MPS) при лечении эритематозных рубцов постакне.

**Методы.** В исследование, проводившееся с июня 2021 по апрель 2022 года, были вовлечены 28 участников с эритематозными рубцами постакне. На одну из случайно выбранных половин лица каждого пациента воздействовали NAFL (2 сеанса с интервалом в 4 недели) и наносили MPS-крем (группа NAFL + MPS), а на другую также воздействовали NAFL, но использовали крем-плацебо (группа NAFL + плацебо). Пациенты продолжали применять крем дважды в день на протяжении восьми недель. В ходе исследования анализировали изображения и данные, полученные при помощи CBS<sup>®</sup>, оценивали дерматоскопические снимки, количественные данные, обработанные в программе ImageJ, и давали количественную оценку, используя Глобальную шкалу тяжести рубцов (GSS) до и после лечения. Также анализировали степень удовлетворенности пациентов и фиксировали побочные эффекты.

**Результаты.** Согласно анализу CBS®, такие параметры, как площадь красноты, концентрация красноты и гладкость кожи в группе NAFL + MPS после лечения улучшались в большей степени, чем в группе NAFL + плацебо ( $p = 0,015$ ,  $p = 0,013$  и  $p = 0,021$ ). При дерматоскопическом исследовании наблюдали, что после лечения показатели и площади, и красноты рубцов достигали более существенного улучшения в группе NAFL + MPS, чем в группе NAFL + плацебо ( $p = 0,005$  и  $p = 0,041$ ). Уменьшение значения количественной оценки по GSS и степень удовлетворенности пациентов были более заметными в группе NAFL + MSP. Временная эритема после каждой процедуры NAFL наблюдалась у всех субъектов. Никто из участников в течение периода наблюдения не сообщал о плохой переносимости процедуры или аллергической реакции на крем.

**Выводы.** Совместное применение NAFL и MSP может быть эффективной и безопасной опцией лечения эритематозных рубцов постакне. Программа ImageJ позволяет проводить количественный анализ дерматоскопических снимков рубцов постакне.

**Ключевые слова:** рубцы постакне, эритематозный, мукополисахарида полисульфат, неаблятивный фракционный лазер.

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Рубцы встречаются у 43% пациентов, страдающих акне, оказывая серьезное влияние на внешность, качество жизни и психологическое состояние человека. Рубцы постакне развиваются из-за избыточного синтеза или наоборот, замедленного синтеза коллагена и эластина в процессе заживления воспаленных и поврежденных очагов кожи; патогенез может быть связан с генетическими факторами, присутствием бактерий *Propionibacterium acnes* и замедленным ответом организма на воспаление [2, 3]. Известно множество типов рубцов постакне, и для их лечения существуют различные эффективные методы, в том числе лазерная терапия, химические пилинги, игольчатые, радиочастотные технологии, инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы, филлеров, а также хирургические методы [4]. К эритематозному типу рубцы относят по признаку цвета – это молодые рубцы, в которых, как правило, присутствует воспаление. В некоторых источниках используют термин «связанная с рубцом эритема» (SAE). Эффективными вариантами лечения являются неаблятивный фракционный лазер (NAFL), интенсивный импульсный свет (IPL), неодимовый лазер на гранате (KTP), также называемый Nd:YAG-лазер с удвоенной частотой, и импульсный лазер на красителе (ИЛК) [5, 6].

NAFL широко применяют при коррекции атрофических рубцов благодаря незначительному количеству побочных эффектов и более короткому восстановительному периоду по сравнению с аблятивными фракционными лазерами (AFL) [7–9]. В соответствии с принципом фракционного фототермолиза, NAFL обеспечивает регенерацию коллагена и разрушение микрососудов, формируя в дерме множество микротермальных зон. Тем не менее метод требует нескольких процедур, а результаты лечения часто оказываются неудовлетворительными [6]. Мукополисахарида полисульфат (MPS) – это полусинтетический глюкозаминогликан, обладающий увлажняющим, антикоагуляционным, противовоспалительным действием, который

усиливает микроциркуляцию и нормальную регенерацию соединительной ткани [10–12]. MPS крем, как топическое средство, широко распространен в клинической практике уже на протяжении нескольких десятилетий. Его часто применяют в качестве самостоятельного средства или в сочетании с другими опциями лечения таких заболеваний кожи, как флебит, пролежни, постоперационный отек и экхимоз, ушибы, неэкссудативная экзема [10, 11, 13, 14]. Кроме того, он показал потенциал в предупреждении образования и коррекции рубцов [15, 16].

Раннее начало лечения рубцов позволяет контролировать их дальнейшее развитие на стадии созревания. Комбинированная терапия, использующая разные подходы с различным механизмом действия, может усиливать эффективность лечения. Поэтому, чтобы найти быстрый и эффективный способ улучшения состояния рубцов, в нашем исследовании мы сочетали терапию NAFL и MPS и анализировали эффективность и безопасность этой комбинации в отношении эритематозных рубцов постакне.

## 2. МЕТОДЫ

Проспективное контролируемое исследование «split-face» продолжительностью 8 недель проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Письменное информированное согласие получали от всех субъектов. На одну выбранную случайно половину лица каждого пациента воздействовали NAFL и наносили MPS-крем, а на другую сторону – воздействовали NAFL, дополняя лечение кремом-плацебо. Анализировали эффективность и безопасность NAFL в комбинации с MPS-кремом в отношении рубцов постакне.

28 китайских пациентов (14 мужчин и 14 женщин) с эритематозными рубцами постакне принимали участие в исследовании в период с июня 2021 по апрель 2022 года. Объем выборки определяли исходя из перспектив развития заболевания.

### Критериями включения в исследование были:

- 1) возраст 18–45 лет
- 2) схожие эритематозные рубцы постакне на обеих сторонах лица, сформировавшиеся в течение предшествующих 6 месяцев
- 3) оценка половины лица по Глобальной шкале тяжести рубцов (GSS) как минимум 3 [17]
- 4) отсутствие активных очагов акне III или выше степени тяжести согласно классификации Pillsbury

Критериями исключения были история любой терапии рубцов постакне на лице в предшествующие исследованию шесть месяцев, иные активные поражения кожи в исследуемой зоне, пониженный иммунитет, история онкологических заболеваний, фоточувствительность, беременность или лактация.

На обеих сторонах лица проводили процедуры NAFL (использовали систему, сочетающую IPL и лазерные технологии, M22 ResurFX, Lumenis, Ltd). Субъектам проводили по два сеанса с 4-недельным интервалом. Топическую анестезию в форме крема, содержащего прилокаин (2,5%) и лидокаин (2,5%) (Tongfang Pharmaceutical Group Co., Ltd), перед каждой лазерной процедурой наносили на все лицо под пленку на 45–60 минут. На обе половины лица воздейство-

вали, используя стандартизированные параметры: два прохода при каждой NAFL-процедуре каждому пациенту проводил один и тот же дерматолог; первый проход по всей площади лица проводили с использованием квадратного пятна 8 мм, плотностью 150–200 микрозон на см<sup>2</sup>, энергии 40–50 мДж/см<sup>2</sup> и не более чем 10%-м наложением. При втором проходе фокусировались непосредственно на рубцах, использовали шестиугольную форму скана размером 5 мм, плотность 150–200 микрозон на см<sup>2</sup>, энергию 70 мДж/см<sup>2</sup>. Сразу после лазерной процедуры и в последующие две недели наносили лечебную охлаждающую маску. Кроме того, субъектам рекомендовали избегать воздействия солнца, применять солнцезащитные средства или закрывать участки воздействия при выходе на улицу.

На одну случайно выбранную сторону лица дополнительно наносили MPS-крем (Hirudoid, Mobilat Produktions GmbH), на вторую – крем-плацебо (Mobilat Produktions GmbH). Крем-плацебо был косметическим средством, не содержащим мукополисахарида полисульфат. Распределение по группам проводили в компьютерной программе методом случайной генерации чисел. Каждое из наружных средств дважды в день на протяжении восьми недель наносили на соответствующую половину лица, равномерно распределяя его по коже массажными движениями в течение 2–5 минут. Оба крема имели одинаковую упаковку, ни пациент, ни дерматолог не знали их состав.

## 2.1. Анализ рубцов

Объективный анализ улучшения состояния рубцов постакне проводили с применением Системы создания мультиспектральных дерматоскопических снимков CBS-2021, CBS® (Wuhan Boshi Electronics Co., Ltd) и методом цифровой дерматоскопии (FotoFinder bodystudio ATBM, FotoFinder Systems GmbH). Каждое обследование и до, и после лечения проводил один и тот же доктор в одном процедурном кабинете, в одинаковых условиях освещенности помещения и положения пациентов.

При каждом обследовании CBS® субъекты соблюдали одинаковое положение. Получали изображения и количественные данные относительно площади и концентрации красноты, гладкости рельефа кожи и количества пор на обеих половинах лица. Для дерматоскопического исследования каждую половину лица разделяли на 4 секции, две из них случайно отбирали методом компьютерной генерации случайных чисел для анализа с 30-кратным увеличением. Эксперт создавал снимки одного из рубцов постакне из каждой отобранной секции с одинаковым разрешением. После этого дерматоскопические снимки перемешивали и проводили количественный анализ площади рубцов постакне и красноты при помощи программы ImageJ, каждый рубец измеряли трижды, затем для последующего анализа вычисляли среднее значение.

Эффективность улучшений рубцов постакне субъективно оценивали по шкале GSS и анализируя степень удовлетворенности пациентов. Два опытных дерматолога слепым методом проводили количественный GSS-анализ изображений одной половины лица, снятых при помощи CBS®, до и после процедур. После лечения пациенты оценивали степень своей удовлетворенности состоянием рубцов постакне на каждой половине лица по пятибалльной шкале Ликерта: очень удовлетворен (5), удовлетворен (4), незначительно удовлетворен (3), неудовлетворен (2), совсем не удовлетворен (1) [9].

Фиксировали реакцию кожи на лазерные процедуры, в том числе эритему и точечное кровотечение. Иные жалобы, такие как гиперпигментация, сухость кожи и вторичные рубцы, имевшиеся в период наблюдения, также документировали.

## 2.2. Статистический анализ

Статистический анализ проводили с применением программ SPSS version 26.0 и GraphPad Prism version 9; значение  $p < 0,05$  считали статистически значимым. Для анализа различий количественных данных между двумя группами применяли t-критерий Стьюдента и ранковый

**Таблица 1.** Характеристики субъектов с эритематозными рубцами постакне

Возраст (лет)	
Среднее (стандартное отклонение)	23,68 (3,51)
Мин-макс	18–32
Пол, кол-во, %	
Женский	14 (50 %)
Мужской	14 (50 %)
Тип кожи по Фицпатрику, кол-во, %	
III	19 (67,9 %)
IV	9 (32,1 %)
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	
Среднее (стандартное отклонение)	21,20 (2,35)
Мин-макс	17,22–25,44
Исходная степень тяжести акне, кол-во, %	
Степень 1	2 (7,1 %)
Степень 2	24 (85,7 %)
Степень 3	2 (7,1 %)
Возраст акне (лет)	
Среднее значение ± стандартное отклонение	5,11 (3,45)
Мин-макс	0,3–10

критерий Уилкоксона; данные выражали как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение (SD) и медианное значение (интерквартильный размах, IQR). Упорядоченные данные анализировали с использованием ранкового критерия Уилкоксона.

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

#### 3.1. Общая информация об участниках

28 субъектов с эритематозными рубцами постакне, в том числе 14 женщин и 14 мужчин в возрасте от 18 до 32 лет (средний возраст  $23,68 \pm 3,51$ ) были вовлечены в исследование и завер-

**Таблица 2.** «Spilt-face» количественный анализ субъектов с эритематозными рубцами постакне при помощи CBS® до и после лечения

Переменная	Группа		Исходное значение	После процедуры	t	p1	Изменение	t	p2
Площадь красноты (мм <sup>2</sup> )	NAFL + MPS-cream	среднее $\pm$ SD	905,28 $\pm$ 558,89	850,55 $\pm$ 526,76	8,756	< 0,001	54,74 $\pm$ 35,42	Z = -2,437	0,015
		медианное (IQR)	807,83 (471,20; 1121,27)	759,14 (442,80; 1058,64)			48,46 (28,40; 65,18)		
	NAFL + placebo cream	среднее $\pm$ SD	799,46 $\pm$ 438,00	751,70 $\pm$ 411,90	Z = -4,623	< 0,001	47,75 $\pm$ 28,86		
		медианное (IQR)	771,86 (394,02; 992,28)	734,35 (370,26; 931,98)			42,70 (23,75; 59,78)		
Концентрация красноты	NAFL + MPS-cream	среднее $\pm$ SD	17,69% $\pm$ 11,10%	16,32% $\pm$ 10,21%	7,24	< 0,001	1,37% $\pm$ 1,00%	Z = -2,475	0,013
		медианное (IQR)	16,03% (8,70%, 26,91%)	15,05% (8,17%, 24,18%)			1,16% (0,58%, 1,79%)		
	NAFL + placebo cream	среднее $\pm$ SD	17,15% $\pm$ 11,99%	16,06% $\pm$ 11,26%	6,96	< 0,001	1,09% $\pm$ 0,83%		
		медианное (IQR)	14,86% (7,21%, 26,44%)	13,95% (6,88%, 24,84%)			0,91% (0,37%, 1,67%)		
Гладкость рельефа	NAFL + MPS-cream	среднее $\pm$ SD	83,03% $\pm$ 5,22%	85,69% $\pm$ 4,80%	-11,514	< 0,001	2,66% $\pm$ 1,22%	2,45	0,021
		медианное (IQR)	83,40% (80,64%, 86,02%)	85,92% (83,11%, 87,86%)			2,58% (1,73%, 3,53%)		
	NAFL + placebo cream	среднее $\pm$ SD	81,82% $\pm$ 4,97%	83,92% $\pm$ 4,41%	Z = -4,623	< 0,001	2,10% $\pm$ 0,83%		
		медианное (IQR)	83,45% (78,29%, 85,67%)	85,48% (80,67%, 86,86%)			1,94% (1,71%, 2,55%)		
Поры (кол-во)	NAFL + MPS-cream	среднее $\pm$ SD	496,36 $\pm$ 376,98	462,39 $\pm$ 347,46	Z = -4,623	< 0,001	33,96 $\pm$ 34,20	Z = -1,092	0,275
		медианное (IQR)	416,00 (229,25; 663,25)	385,00 (213,75; 622,75)			26,00 (14,25; 40,50)		
	NAFL + placebo cream	среднее $\pm$ SD	456,50 $\pm$ 421,25	426,36 $\pm$ 394,80	Z = -4,624	< 0,001	30,14 $\pm$ 28,73		
		медианное (IQR)	333,50 (203,50; 475,00)	309,50 (190,25; 448,00)			20,50 (13,00; 30,00)		

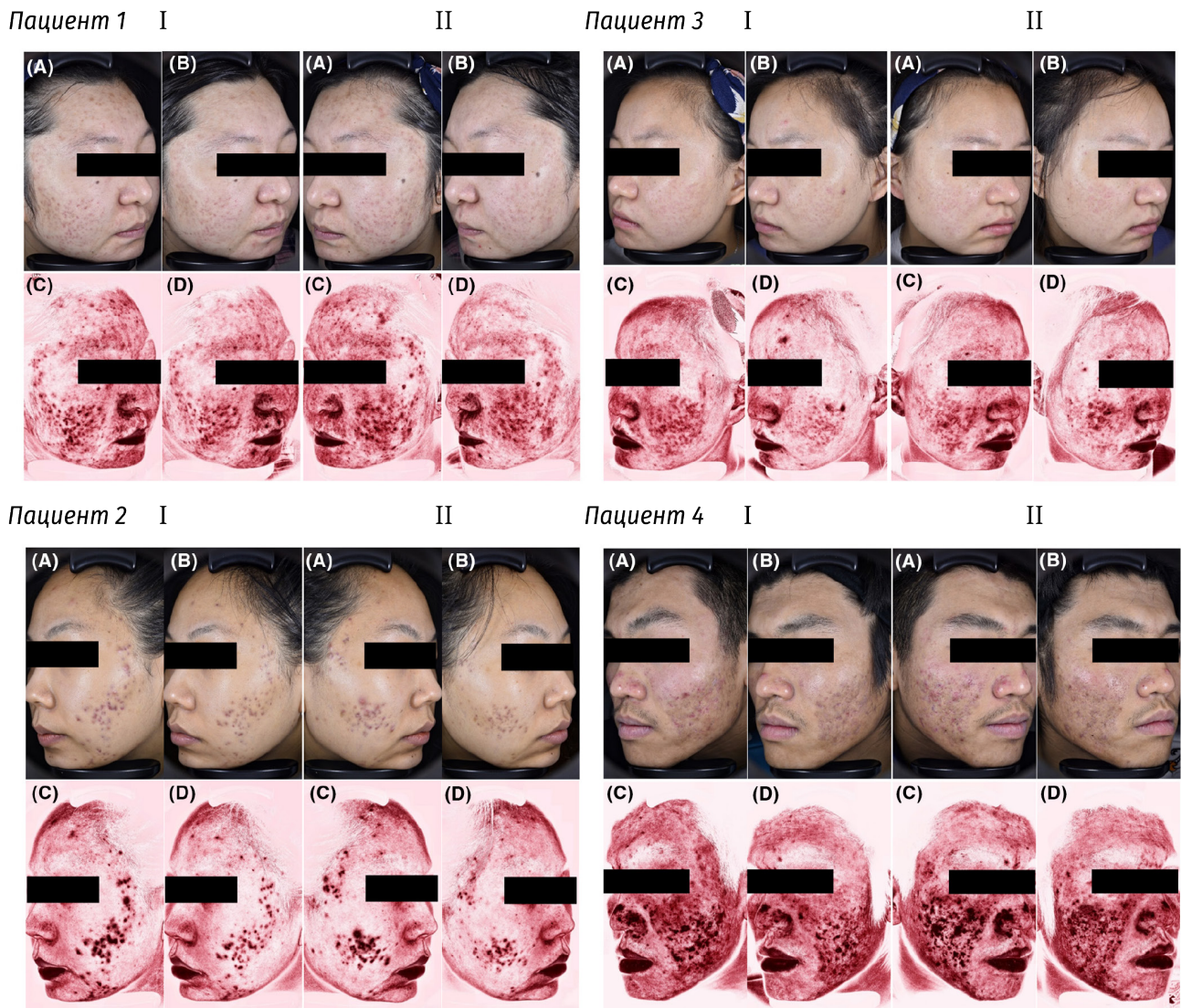
Примечание:

p1, p-значение для сравнения результатов до и после лечения

p2, p-значение для сравнения изменений между группами

Аббревиатура: MPS – крем на основе мукополисахарида полисульфата; NAFL – неаблятивный фракционный лазер; SD – стандартное отклонение





**Рисунок 1.** «Spilt-face» сравнение изображений четырех субъектов с эритематозными рубцами поставке, полученных при помощи CBS®, до и после лечения.

(I) NAFL + MPS

(II) NAFL + плацебо

(A) и (C) До лечения

(B) и (D) После 8-недельного курса лечения

(A) и (B) Снимок в цветовой модели RGB, снятый при белом свете

(C) и (D) Снимок зоны воспаления при смешанном свете

NAFL – неаблятивный фракционный лазер

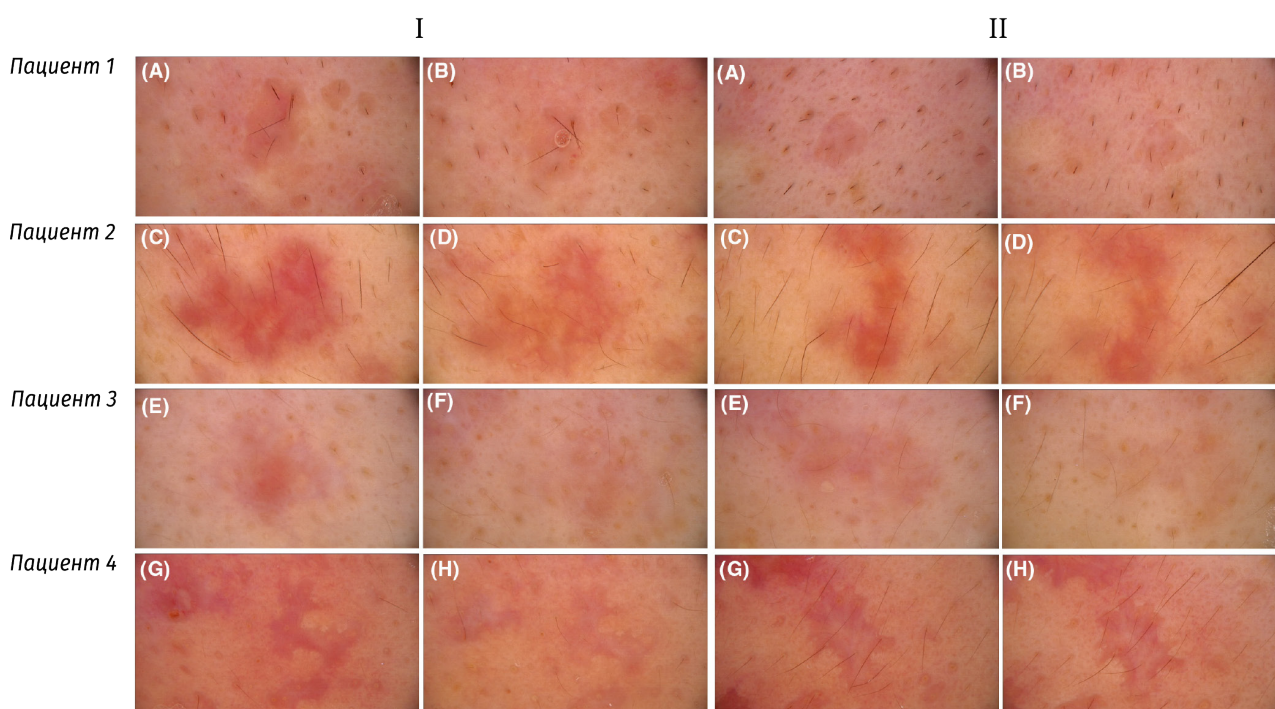
MPS – крем на основе мукополисахарида полисульфата

шили его. Все субъекты имели типы кожи III и IV по Фицпатрику. Медианное значение индекса массы тела пациентов составляло 21,20 кг/м<sup>2</sup>, в диапазоне от 17,22–до 25,44 кг/м<sup>2</sup>, из них 85,7% участников имели вторую степень тяжести акне. Продолжительность заболевания составляла от 0,3 до 10 лет, средняя продолжительность 5,11 ± 3,45 лет (Таблица 1). Отсутствовала существенная разница между средними исходными значениями между двумя группами.

### 3.2. Объективная оценка улучшений рубцов

По сравнению с исходными значениями существенное улучшение наблюдалось в параметрах площади красноты, концентрации красноты, гладкости рельефа кожи и количества пор, согласно анализу CBS®, проведенному на обеих сторонах лица после лечения ( $p < 0,001$ ). Тем не менее в группе NAFL + MPS наблюдали более существенное улучшение показателей площади красноты, концентрации, гладкости рельефа ( $p = 0,015$ ,  $p = 0,013$  и  $p = 0,021$ ); не было существенной разницы в показателях улучшения количества пор между группами (Таблица 2; Рисунок 1).

Дерматоскопические снимки обрабатывали в программе ImageJ. После лечения средний процент сокращения площади, покрытой рубцами постакне, в группах NAFL + MPS и группе NAFL + плацебо составлял 21,52 % и 10,93 % соответственно, а средний процент уменьшения красноты рубцов постакне составлял 6,26 % и 2,87 % соответственно, то есть в группе NAFL + MPS улучшение и площади рубцов, и красноты было более заметным, чем в другой группе ( $p = 0,005$  и  $p = 0,041$ ; Таблица 3; Рисунок 2).



**Рисунок 2.** «Split-face» сравнение дерматоскопических снимков четырех пациентов с эритематозными рубцами постакне до и после лечения.

(I) NAFL + MPS

(II) NAFL + плацебо

(A), (C), (E) и (G) До лечения

(B), (D), (F) и (H) После 8-недельного курса лечения

NAFL – неаблятивный фракционный лазер

MPS – крем на основе мукополисахарида полисульфата

### 3.3. Субъективная оценка врачом

Отсутствовала статистическая разница в количественном значении оценки по GSS между двумя группами до лечения ( $p > 0,05$ ). После восьми недель терапии количественный анализ

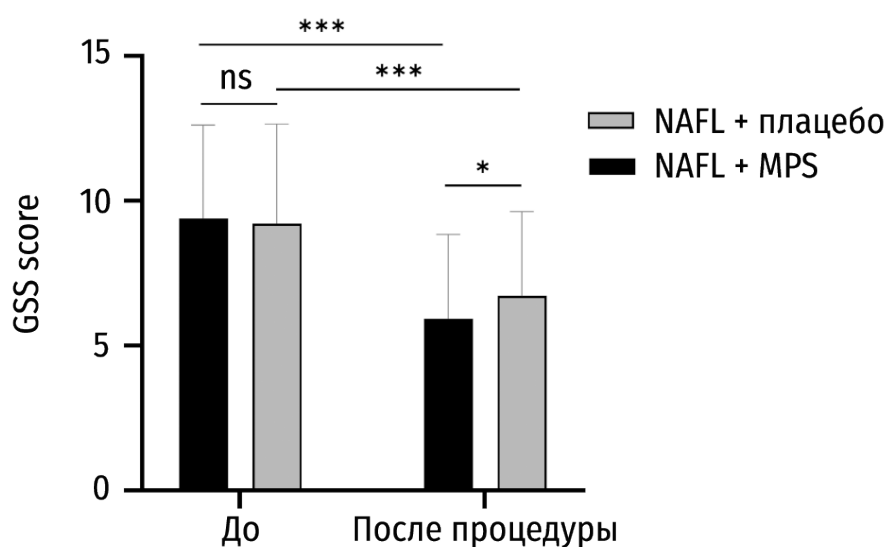


**Таблица 3.** Количественный анализ дерматоскопических снимков «Spilt-face» пациентов с эритематозными рубцами постакне

Переменная	Группа		Изменения в %	t	p-значение
Площадь рубца	NAFL + MPS	среднее ± стандартное отклонение	21,52 ± 16,02	Z = -2,824	0,005
		медианное (IQR)	21,24 (13,66; 30,32)		
	NAFL + плацебо	среднее ± стандартное отклонение	10,93 ± 18,32		
		медианное (IQR)	10,81 (6,39; 20,33)		
Краснота рубца	NAFL + MPS	среднее ± стандартное отклонение	6,26 ± 5,61	2,148	0,041
		медианное (IQR)	5,97 (3,22; 9,23)		
	NAFL + плацебо	среднее ± стандартное отклонение	2,87 ± 6,50		
		медианное (IQR)	2,38 (1,62; 7,08)		

Аббревиатура: MPS – крем на основе мукополисахарида полисульфата; NAFL – неаблятивный фракционный лазер

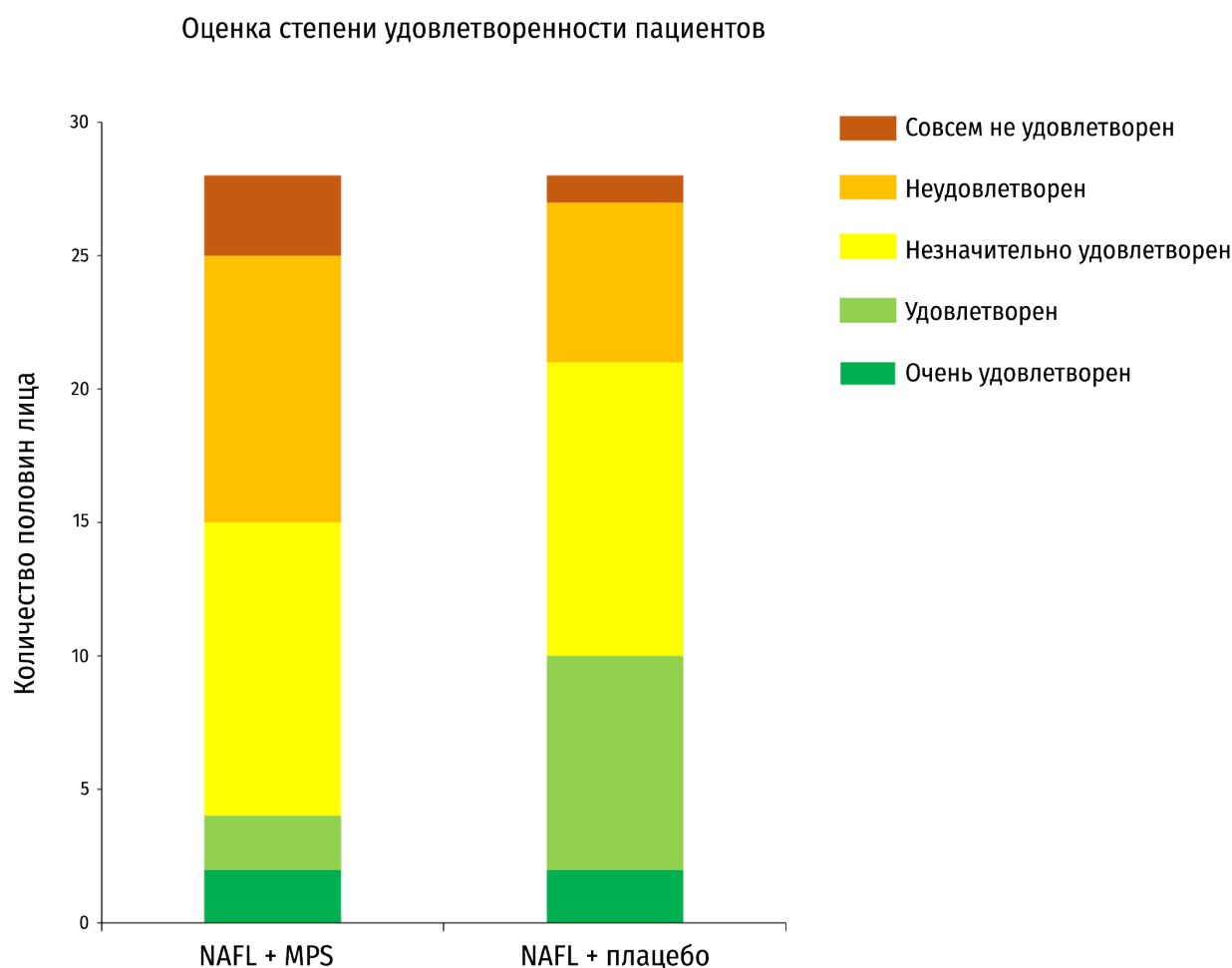
GSS показывал статистически значимое уменьшение значений в обеих группах: NAFL+MPS:  $9,4 \pm 3,2 \rightarrow 5,9 \pm 2,9$ ,  $p < 0,001$ ; NAFL+плацебо:  $9,2 \pm 3,5 \rightarrow 6,71 \pm 2,9$ ,  $p < 0,001$ ). Однако уменьшение было более значительным в группе NAFL + MPS ( $p = 0,037$ ; Рисунок 3).



**Рисунок 3.** Среднее количественное изменение показателя GSS каждой стороны оценивалось от исходного уровня до окончания лечения. \*\*\*  $p < 0,001$  по сравнению с исходным уровнем, ns  $p > 0,05$  по сравнению с двумя сторонами, \*  $p < 0,05$  по сравнению с двумя сторонами

### 3.4. Субъективная оценка участниками

Подсчет степени удовлетворенности пациентов выявил, что 13 из 28 пациентов давали оценку «очень удовлетворен» или «удовлетворен» процедуре NAFL + MPS и 7 из 28 – процедуре NAFL + плацебо. Таким образом, субъекты были больше удовлетворены процедурой NAFL + MPS ( $p = 0,048$ ; Рисунок 4).



**Рисунок 4.** Оценка удовлетворенности испытуемых улучшением состояния шрамов от угревой сыпи по 5-балльной шкале (1 = очень недоволен, 2 = недоволен, 3 = слегка удовлетворен, 4 = удовлетворен и 5 = очень удовлетворен)

### 3.5. Побочные эффекты

У всех пациентов после NAFL-процедуры присутствовала эритема и ощущение жжения на обеих половинах лица. Эритема в среднем сохранялась на протяжении  $2,84 \pm 1,57$  дней в группе NAFL + MPS и  $2,89 \pm 1,76$  в группе NAFL + плацебо, то есть без статистически значимой разницы между группами ( $p > 0,05$ ). У одного субъекта после первой лазерной процедуры наблюдалось точечное кровотечение на обеих половинах лица, которое прошло самостоятельно в течение

одной недели и не появлялось во время второй NAFL-процедуры. Никто из участников в ходе исследования не сообщал о плохой переносимости процедуры или аллергической реакции на крем.

#### 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Рубцы постакне являются распространенным последствием акне, которое серьезно влияет на социальную жизнь пациента. Это могут быть и гипертрофические, и келоидные рубцы, но в 75% случаев рубцы атрофические. Очаги акне у пациентов, склонных к появлению рубцов, часто имеют длительный воспалительный период. Более того, инфильтрация воспалительных клеток наблюдается в 77% случаев [18]. Рецидив акне, несвоевременное лечение, генетическая предрасположенность, индекс массы тела, гендерный признак (чаще мужчины) и семейная история тяжелого акне являются факторами развития рубцов постакне [19]. Экстенсивная и устойчивая воспалительная реакция со стороны пилосебацейного комплекса вызывает дисбаланс в экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП), а также аномальную экспрессию трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ ), что приводит к разрушению тканей и неполному или чрезмерному восстановлению дермальных структур и в итоге к формированию рубцов [3]. По цвету рубцы постакне можно разделить на эритематозные, гиперпигментированные или гипопигментированные. Эритематозные рубцы постакне характерны для ранних стадий формирования и подразумевают наличие воспаления [20]. Для улучшения общего вида эритематозных рубцов постакне важно работать как с цветом, так и с текстурой рубца, поэтому в нашем исследовании мы проводили комбинированное лечение, используя эффекты регенерации коллагена за счет NAFL-воздействия, и противовоспалительный эффект и уменьшение красноты за счет MPS.

NAFL может облегчать состояние рубцов постакне за счет обеспечения пролиферации коллагена вследствие контролируемого формирования фракционных микротермальных зон. Некоторые исследования показали явную эффективность NAFL в лечении атрофических рубцов постакне [21, 22]. Более того, Гао и соавторы обнаружили, что процедура NAFL значительно снижала индекс гемоглобина и площадь красноты при акне [22]. Однако, насколько нам известно, не было исследований в отношении NAFL как самостоятельного метода для лечения эритематозных рубцов постакне. Наше исследование показало, что NAFL улучшает вид эритематозных рубцов постакне через восемь недель, с приложением фотографий и результатов количественного анализа, проведенного с использованием CBS® и дерматоскопии на обеих половинах лица, демонстрирующих существенное уменьшение интенсивности и площади красноты рубцов постакне. Механизм терапевтического действия может быть связан с тем, что столбики термического повреждения в дерме, созданные под воздействием NAFL 1565 нм, обеспечивают ремоделирование коллагена и параллельно разрушают часть чрезмерно пролиферировавших сосудов [7]. Поэтому NAFL обеспечивал неспецифический эффект уменьшения красноты, в то же время воздействуя на глубину и площадь рубцов, позволяя достигать целей лечения эритематозных рубцов постакне. Активным ингредиентом MSP-крема является гепариноид, который может быстро проникать в дерму и подкожно-жировую клетчатку и оказы-

вать множественные эффекты [23], поэтому его применяют в качестве топического средства при сосудистых нарушениях, ушибах и ряде дерматозов [24, 25]. Наше исследование показало, что процедура NAFL в комбинации с MPS-кремом имела более высокую эффективность, в улучшении состояния эритематозных рубцов постакне после 8-недельного курса лечения, чем NAFL как монотерапия. Это позволяет предположить, что крем MPS может быть хорошим дополнением при лечении эритематозных рубцов постакне. Мы полагаем, что это может быть связано с множеством механизмов действия MPS. Во-первых, MPS-крем может уменьшать воспаление в рубцах постакне. Инфильтрация воспалительных клеток и провоспалительная экспрессия цитокинов и РНК могут быть вызваны кремом MPS [26]. Кроме того, это также подавляет выработку интерлейкина  $-1\beta$  (IL- $1\beta$ ), синтезируемого кератиноцитами [27]. Во-вторых, MPS крем может восстанавливать поврежденные ткани кожи в рубцах за счет обеспечения микроциркуляции в дерме, антикоагуляции и нормальной регенерации тканей [11, 13, 16]. Возможно, крем MPS улучшает вид рубцов за счет обеспечения пролиферации и улучшения барьерной функции эпидермиса.

В коже мышей топические гепариноиды поднимали уровень экспрессии и РНК в белках, вовлеченных в дифференциацию эпидермиса (филаггрин и инволюкрин), синтез жиров (ГМГ-КоА редуктазы и серин-пальмитоилтрансферазы-1 (SPT1)) и пролиферацию эпидермиса [30, 31]. В дополнение к соответствующим эффектам каждого из методов, частью высокой эффективности комбинированной терапии может быть то, что лазер обеспечивает доставку крема в кожу, усиливая проницаемость кожи и всасывание MPS-крема, усиливая его эффект [32].

У всех субъектов после каждого сеанса NAFL наблюдалась временная эритема на лице. Такой побочный эффект часто встречается при NAFL-терапии, и в большинстве случаев проходит в течение трех дней. Кроме того, процедурам NAFL, как правило, свойственна небольшая вероятность образования корочек или формирования рубцов [7]. Наши исследования показали отсутствие существенной разницы средних показателей длительности сохранения эритемы после лазерных процедур между двумя группами. С одной стороны, побочные эффекты пациенты оценивали субъективно, однако, в связи с очень бледным цветом и краткосрочностью эритемы, участник мог некорректно оценить длительность ее сохранения на обеих половинах лица. С другой стороны, возможно благодаря MSP-крему, в одной из групп наблюдался небольшой противовоспалительный эффект. Один пациент наблюдал незначительное точечное кровотечение на обеих сторонах лица после первого сеанса NAFL, что может быть связано с чрезмерно высоким уровнем лазерной энергии. Никто из субъектов не сообщал о плохой переносимости процедуры или аллергии на крем во время исследования. Это позволяет предположить, что NAFL в сочетании с MPS-кремом – относительно безопасная процедура для лечения рубцов постакне на лице.

Дерматоскопия – это удобный неинвазивный метод исследования, получивший широкую распространенность в последние годы. Устройства для дерматоскопии позволяют рассматривать микроструктуры эпидермиса и поверхностной дермы через роговой слой. Их широко применяют как вспомогательный инструмент при диагностике и анализе результатов терапии различных заболеваний кожи. Имеются некоторые исследования в отношении дерматоскопических характеристик акне, и немногие касаются применения дерматоскопии для оценки улучшений рубцов постакне [33]. Наше исследование – первое, в котором для оценки улучшений рубцов постакне использованы количественные данные дерматоскопического обследования, полученные при помощи обработки в программе ImageJ, которые сопровождали ана-



лиз CBS® и количественную оценку по GSS. Это еще раз говорит нам о том, что дерматоскопия имеет потенциал полезного инструмента для оценки динамики улучшений в эритематозных рубцах постакне.

Данное исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, схожая этническая принадлежность пациентов. Во-вторых, мы не проводили гистопатологический анализ, поэтому гистологические изменения в рубцах постакне при NAFL-терапии как самостоятельного метода, так и в сочетании с MPS-кремом, остаются неясными. В-третьих, общее количество участников исследования было довольно скромным, а время наблюдения относительно коротким. Поэтому в будущем требуется проводить исследование с большим объемом выборки и более длительным периодом наблюдения.

## 5. ВЫВОДЫ

Таким образом, NAFL 1565 нм имеет существенные преимущества в лечении рубцов постакне, а совместное применение NAFL и крема MPS более эффективно при лечении рубцов постакне, чем NAFL как монотерапия. MPS-крем можно применять в качестве безопасной дополнительной опции лечения эритематозных рубцов постакне. Параллельное применение дерматоскопии и программы ImageJ позволяет проводить количественный анализ рубцов постакне.

## ВКЛАД АВТОРОВ

Xiaoli Ning, Ruixing Yu и Yong Cui отвечали за дизайн исследования и контролировали его проведение. Xiaoli Ning занимался сбором данных, анализом данных и написанием проекта данной статьи. Wenmin Fei and Yang Han принимали участие в сборе данных. Jingkai Xu, Baoyi Liu и Chengxu Li проводили статистический анализ. Ruixing Yu, Ziyi Wang и Yong Cui осуществляли критическое редактирование проекта статьи для выбора основного содержания настоящей статьи.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят всех лиц, принимавших участие в исследовании. Кроме того, авторы благодарят компанию Mobilat Produktions GmbH за предоставление крема на основе мукополисахарида полисульфата и крема-плацебо для настоящего исследования.

## ЗАЯВЛЕНИЯ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, поддерживающие результаты исследования, описанного в настоящей статье, доступны по запросу, направленному авторам, ответственным за корреспонденцию.

## ЗАЯВЛЕНИЯ О СОБЛЮДЕНИИ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Настоящее исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации и было одобрено Комитетом по этике проведения клинических исследований Больницы китайско-японской дружбы (2017–103). Письменное информированное согласие было получено от всех субъектов.

## ОТКРЫТЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР ИССЛЕДОВАНИЙ (ORCID)

Xiaoli Ning <https://orcid.org/0000-0002-2924-6034>

Yong Cui <https://orcid.org/0000-0002-6314-3610>

Ruixing Yu <https://orcid.org/0000-0002-0396-4847>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tan J, Kang S, Leyden J. Prevalence and risk factors of acne scarring among patients consulting dermatologists in the USA. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(2):97-102.
2. Bhargava S, Cunha PR, Lee J, Kroumpouzou G. Acne scarring management: systematic review and evaluation of the evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(4):459-477.
3. Moon J, Yoon JY, Yang JH, Kwon HH, Min S, Suh DH. Atrophic acne scar: a process from altered metabolism of elastic fibres and collagen fibres based on transforming growth factor- $\beta$ 1 signalling. *Br J Dermatol*. 2019;181(6):1226-1237.
4. Boen M, Jacob C. A review and update of treatment options using the acne scar classification system. *Dermatol Surg*. 2019;45(3):411-422.
5. Zaleski-Larsen LA, Fabi SG, McGraw T, Taylor M. Acne scar treatment: a multimodality approach tailored to scar type. *Dermatol Surg*. 2016;42(Suppl 2):S139-S149.
6. Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. Acne scarring pathogenesis, evaluation, and treatment options. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(9):12-23.
7. Salameh F, Shumaker PR, Goodman GJ, et al. Energy-based devices for the treatment of acne scars: 2022 international consensus recommendations. *Lasers Surg Med*. 2022;54(1):10-26.
8. Wang B, Deng YX, Yan S, Xie HF, Li J, Jian D. Efficacy of nonablative fractional 1440-nm laser therapy for treatment of facial acne scars in patients with rosacea: a prospective, interventional study. *Lasers Med Sci*. 2021;36(3):649-655.

9. Kwon HH, Yang SH, Cho YJ, et al. Comparison of a 1064-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet picosecond laser using a diffractive optical element vs. a nonablative 1550-nm erbium-glass laser for the treatment of facial acne scarring in Asian patients: a 17-week prospective, randomized, split-face, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2907-2913.
10. Li M, Li Y, Xiang L, Li L. Efficacy and safety of mucopolysaccharide Polysulfate cream for non-exudative eczema: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:788324.
11. Simsek G, Sari E, Kilic R, Bayar MN. Topical application of arnica and mucopolysaccharide polysulfate attenuates periorbital edema and ecchymosis in open rhinoplasty: a randomized controlled clinical study. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(3):530e-535e.
12. Wanitphakdeedecha R, Eimpunth S, Manuskiatti W. The effects of mucopolysaccharide polysulphate on hydration and elasticity of human skin. *Dermatol Res Pract*. 2011;2011:807906.
13. Kuisma I, Tamelander G. Mucopolysaccharide polysulphate cream in the prevention of pressure sores—a double blind study. *Ann Clin Res*. 1987;19(6):374-377.
14. Dang Y, Yang L, Jia Y, Zhu D. Clinical efficacy of mucopolysaccharide polysulfate ointment combined with desonide ointment in treatment of infantile eczema. *Pak J Pharm Sci*. 2019;32(3 Special):1423-1426.
15. Zhang Q, Zhou Y, Chen L, Xu Y. Therapeutic effect of mucopolysaccharide polysulfate cream in prevention of postoperative scars. *Zhong nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018;43(3):293-300.
16. Zhuang BY, Hu FC, You Y, Zhang L. Observation of the clinical efficacy of isotope phosphorus-32 dressing combined with diprospan and mucopolysaccharide polysulphate cream in the treatment of keloids. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(12):7140-7146.
17. Goodman GJ, Baron JA. Postacne scarring—a quantitative global scarring grading system. *J Cosmet Dermatol*. 2006;5(1):48-52.
18. Lee WJ, Jung HJ, Lim HJ, Jang YH, Lee SJ, Kim DW. Serial sections of atrophic acne scars help in the interpretation of microscopic findings and the selection of good therapeutic modalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(5):643-646.
19. Marson JW, Baldwin HE. New concepts, concerns, and creations in acne. *Dermatol Clin*. 2019;37(1):1-9.
20. Jennings T, McLarney M, Renzi M, et al. Acne scarring pathophysiology, diagnosis, prevention and education—part 1. *J Am Acad Dermatol*. 2022;S0190-9622(22):00677-6.
21. Cheng X, Yang Q, Su Y, Wu Y, Ma X. Comparison of 1565-nm nonablative fractional laser and 10600-nm ablative fractional laser in the treatment of mild to moderate atrophic acne scars. *Dermatol Surg*. 2021;47(3):392-396.
22. Gao L, Wang L, Li K, et al. Treatment of acne vulgaris using 1,565 nm non-ablative fractional laser in combination with isotretinoin and pricking blood therapy. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(2):749-755.
23. Stüttgen G, Panse P, Bauer E. Permeation of the human skin by heparin and mucopolysaccharide polysulfuric acid ester. *Arzneimittelforschung*. 1990;40(4):484-489.
24. Görög P, Raake W. Antithrombotic effect of a mucopolysaccharide polysulfate after systemic, topical and percutaneous application. *Arzneimittelforschung*. 1987;37(3):342-345.

25. Vecchio C, Frisinghelli A. Topically applied heparins for the treatment of vascular disorders: a comprehensive review. *Clin Drug Investig*. 2008;28(10):603-614.
26. Xiao C, Sun Z, Gao J, et al. Enhanced phenotype of calcipotriol-induced atopic dermatitis in filaggrin-deficient mice. *FASEB J*. 2021;35(5):e21574.
27. Utsunomiya R, Dai X, Murakami M, et al. Heparinoid suppresses Der p-1-induced IL-1 $\beta$  production by inhibiting ERK and p38 MAPK pathways in keratinocytes. *Exp Dermatol*. 2018;27(9):981-988.
28. Fujiwara-Sumiyoshi S, Ueda Y, Fujikawa M, Osaki M, Yamanaka N, Matsumoto T. Mucopolysaccharide polysulfate promotes microvascular stabilization and barrier integrity of dermal microvascular endothelial cells via activation of the angiotensin-1/Tie2 pathway. *J Dermatol Sci*. 2021;103(1):25-32.
29. Livaoglu M, Kerimoğlu S, Sönmez B, Livaoglu A, Karaçal N. The effect of Hirudoid on random skin-flap survival in rats. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(6):1047-1051.
30. Wen S, Wu J, Ye L, Yang B, Hu L, Man MQ. Topical applications of a heparinoid-containing product attenuate glucocorticoid-induced alterations in epidermal permeability barrier in mice. *Skin Pharmacol Physiol*. 2021;34(2):86-93.
31. Yao Y, Guo P, Feng X, et al. A topical heparinoid-containing product improves epidermal permeability barrier homeostasis in mice. *Exp Dermatol*. 2019;28(8):956-960.
32. Lin CH, Aljuffali IA, Fang JY. Lasers as an approach for promoting drug delivery via skin. *Expert Opin Drug Deliv*. 2014;11(4):599-614.
33. Alma A, Sticchi A, Chello C, et al. Dermoscopy, reflectance confocal microscopy and optical coherence tomography features of acne: a systematic review. *J Clin Med*. 2022;11(7):1783

---

Для цитирования: Ning X, Wang Z, Fei W, et al. Efficacy and safety of 1565-nm nonablative fractional laser combined with mucopolysaccharide polysulfate cream for erythematous acne scars. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22:3008- 3016. doi:10.1111/jocd.15935

---