

Консервативное лечение пациентов с рубцовыми изменениями кожи методом электродного фармафореза

А.Г. Стенько¹, Е.В. Шухмина¹, А.А. Шматова¹, О.И. Шугина¹, О.В. Жукова¹, С.Г. Течина¹

¹ЗАО Клиника активного долголетия "Институт красоты на Арбате" Москва, Россия; ²Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы, Россия

Представлены результаты исследования клинической эффективности примененной методики трансдермального введения лекарственного комплекса протеолитических ферментов в лечении патологических рубцов. Описаны механизмы трансдермального введения лекарственных веществ, преимущества данной методики, техника проведения процедуры, оценка клинических результатов лечения, ультразвуковое сканирование.

Ключевые слова: келоиды и гипертрофические рубцы; консервативное лечение; электродный фармафорез.

CONSERVATIVE THERAPY OF PATIENTS WITH CICATRICAL CHANGES IN THE SKIN BY ELECTRODE PHARMAPHORESIS

A.G. Stenko¹, E.V. Shukhmina¹, A.A. Shmatova¹, O.I. Shagina¹, O.V. Zhukova¹, S.G. Tschina¹

¹Beauty Institute on the Arbat Street: Active Longevity Clinic, Moscow, Russia; ²Moscow Research and Practical Center of Dermato-Venereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Clinical efficiency of transdermal administration of proteolytic enzyme complex in the treatment of keloid cicatrices is evaluated. The mechanisms of transdermal administration of drugs, the advantages of the method, the technique of the procedure, clinical results, and ultrasonic scanning are described.

Key words: keloid and hypertrophic cicatrices; conservative treatment; electrode pharmaphoresis.

Проблема лечения пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцовыми поражениями является одной из наиболее актуальных в современной дерматокосметологии. Наличие обширных рубцовых деформаций, особенно расположенных на лице или других открытых участках тела, существенно снижает качество жизни, а в ряде случаев приводит к психосоциальным нарушениям и инвалидизации, развитию верного-психических расстройств [1]. Существующие сегодня способы лечения пациентов позволяют индивидуализировать комплексный подход к коррекции рубцовых поражений, выделяя ведущий или основной метод лечения — терапию первой линии и несколько вспомогательных, комбинация которых позволяет сократить сроки реабилитации пациентов и предотвратить рецидивирование патологических рубцов [2, 3].

Выбор основного метода лечения зависит прежде всего от давности существования рубцового поражения, локализации, размера, наличия анатомо-функциональных нарушений и других факторов [4]. В стадии формирования патологического рубца, когда клинически проявляется уплотнение рубцовой ткани, усилением интенсивности окраски, наличием субъективных ощущений в виде болезненности, зуда, покалывания, эффективным является физиотерапевтическое воздействие.

Консервативная терапия с помощью различных аппаратных методов в ранние сроки после травмы или оперативных вмешательств позволяет уменьшить не только выраженность субъективных неприятных ощущений, но и объем рубцовой ткани, предотвратить рецидивирование патологических рубцовых поражений. Наиболее часто применяются ультрафонофорез или ультрафонофорез (УФ) с препаратом лонгилаз или электрофорез препарата Фермезол (ОАО НИИ "Высокие технологии", Россия). Данные лекарственные препараты, воздействуя на коллаген, который является основным видом белка в рубцовой ткани, способствуют его разорванию. Препарат Фермезол в свою очередь представляет собой уникальный природный комплекс биоферментов коллагеназы с молекулярной массой от 23 до 36 кД, способных расщеплять трансверсальную молекулу коллагена [5].

Комплекс проявляет не только коллагенолитическую, но и общую протеолитическую активность. Это означает, что действие ферментного комплекса не ограничено только гидролизом тройной спирали нативного коллагена, разрушение фрагментов коллагена происходит вплоть до отдельных аминокислот. Уменьшение рубца происходит вследствие гидролиза коллагена.

В настоящее время появились новые методы физиотерапевтического воздействия, способствующие про-

Сведения об авторах:

Стенько Анна Германовна — доктор мед. наук (stenko1@yandex.ru), Шухмина Елена Васильевна — кандидат биол. наук, Шматова Анастасия Александровна — врач-дерматовенеролог (shmataya988@yandex.ru), Шугина Ольга Игоревна — врач-дерматовенеролог (olga-shagina@yandex.ru), Жукова Ольга Валерьевна — заместитель главного врача по медицинской части филиала "Центральный" (shukhmina@yandex.ru), Течина Светлана Германовна — врач-дерматовенеролог (Tschina@yandex.ru).

Trattamento conservativo con la metodica della Farmaforesi Elettrodica in pazienti con esiti cicatriziali cutanei

A.G. Sten'ko¹, E.V. Shchukina¹, A.A. Shmatova¹, O.I. Shuginina¹, O.V. Zhukova², S.G. Techieva¹

¹ ZAO Klinika aktivnogo dolgoletija "Institut krasoty na Arbate" Moskva, Rossija;

² Moskovskij nauchno-prakticheskij centr dermatovenerologii i kosmetologii Departamenta zdravookhraneniya Moskvvy, Rossija

Il trattamento dei pazienti con cicatrici ipertrofiche e cheloidi costituisce uno dei problemi più attuali della dermocosmetologia. La presenza di estese deformazioni cicatriziali, soprattutto situate sul volto o in altre zone esposte, riduce notevolmente la qualità della vita e, in alcuni casi, conduce ad alterazioni anatomico-funzionali e disabilità, nonché allo sviluppo di disturbi neuro-psichici [1]. Le metodiche di trattamento oggi esistenti consentono di personalizzare un approccio integrato alla correzione delle lesioni cicatriziali, con l'individuazione di un metodo di trattamento primario o principale, la terapia di prima linea, e alcuni secondari, la loro combinazione consente di ridurre i tempi di riabilitazione dei pazienti e di prevenire la recidiva di cicatrici patologiche [2, 3].

La scelta del metodo di trattamento primario dipende anzitutto dalla maturità della lesione cicatriziale, dalla sede, dall'estensione, dalla presenza di alterazioni anatomico-funzionali e da altri fattori [4]. Nella fase di formazione della cicatrice patologica, che dal punto di vista clinico si manifesta con un ispessimento del tessuto cicatriziale, un aumento di intensità della pigmentazione e con la presenza di sensazioni soggettive quali dolore, prurito e bruciore, è efficace la fisioterapia.

Il trattamento conservativo che si serve di diverse metodiche strumentali nelle fasi iniziali, dopo il trauma o l'intervento, consente di diminuire non solo l'intensità delle sensazioni fastidiose soggettive, ma anche il volume del tessuto cicatriziale, e di prevenire la recidiva di cicatrici patologiche. Solitamente si impiegano l'ultrasuonoforesi o gli ultrasuoni (US) in associazione al farmaco Longidaze, o l'elettroforesi con Fermentkol (OAO NPK "Vysokie tekhnologii", Russia). Tali farmaci agiscono sul collagene, che costituisce la proteina principale del tessuto cicatriziale, favorendo il suo riassorbimento. Il farmaco Fermentkol, a sua volta, si presenta come un complesso naturale unico di isoenzimi della collagenasi con peso molecolare da 23 a 36 kD, in grado di scindere la molecola a tripla elica del collagene [5].

Il complesso esercita un'attività non solo collagenolitica, ma anche proteolitica generale. Ciò significa che l'azione del complesso enzimatico non si limita solo all'idrolisi della tripla elica del collagene nativo, la degradazione dei frammenti di collagene giunge fino ai singoli amminoacidi. La riduzione della cicatrice si verifica come conseguenza dell'idrolisi del collagene.

Oggigiorno sono comparse nuove metodiche fisioterapiche che favoriscono la penetrazione attraverso la barriera cutanea di farmaci che svolgono un'azione collagenolitica e che, grazie a questa, degradano il collagene in eccesso nel tessuto cicatriziale.

Una di queste metodiche è la Farmaforesi Elettrodica del Fermentkol con l'ausilio di un dispositivo medico per la somministrazione transdermica dei farmaci, il Trans Epidermal Barrier Physio — Farma T.E.B. ("Farma T.E.B. Medical", Russia). Il Farma T.E.B. Physio genera complessi segnali elettrici con caratteristiche diverse a seconda della profondità e del tipo di tessuto o di organo sede di lesione, dove è necessaria la massima concentrazione di farmaco. Alla base della metodica c'è la veicolazione transdermica del farmaco attraverso la barriera naturale del corpo umano, costituita dalla cute. Il dispositivo Farma T.E.B. Physio utilizza segnali elettrici che consentono ai farmaci, anche di alto peso molecolare, di penetrare diritti al bersaglio, cioè nel

nucleo delle cellule dei tessuti sede del danno, con risultati positivi su quasi tutti i tipi di inestetismi o patologie localizzate. I principi attivi sollecitati dai segnali del dispositivo medico Farma T.E.B. inducono cambiamenti variabili nei tessuti, aumentano la permeabilità dello strato corneo e favoriscono l'apertura dei canali ionici delle cellule tissutali che necessitano di un apporto di principi attivi dall'esterno per rigenerarsi. Raggiunto l'obiettivo i recettori si attivano in minor tempo, in maggiore concentrazione e senza coinvolgere la circolazione sistemica [6, 7].

L'aumento della permeabilità si ottiene grazie all'impiego di un flusso elettrico in forme variabili modulate in frequenza e ampiezza, e/o tramite la loro combinazione. L'impiego di componenti elettronici evoluti ha permesso di creare speciali onde dalle forme complesse, che consentono di variare in modo molto selettivo la permeabilità della membrana cellulare valutandone la reazione, al fine di ottimizzare automaticamente l'intensità del segnale elettrico e la veicolazione della sostanza. La Farmaforesi Elettrodica impiega per il trasporto non solo le vie annessiali, ma anche il metodo più efficace della veicolazione extracellulare e intercellulare, agendo direttamente sulla conduttanza dei canali ionici, utilizzando "l'effetto pompa" delle membrane cellulari che si allargano e si restringono sotto l'azione del campo elettrico alternato. Questo fenomeno viene descritto come un tipo particolare di allungamento o trazione reversibile delle molecole che si verifica sotto l'azione sia di una corrente elettrica modulata, sia di una contrazione/rilassamento meccanici e controllati delle membrane cellulari. In questo modo è possibile veicolare larghi complessi molecolari (non solo ioni o particelle ioniche) [8].

Il passaggio del farmaco attraverso lo strato corneo può avvenire:

- per via intercellulare attraverso i corneociti;
- per via transcellulare attraverso la matrice extracellulare;
- per via annessiale attraverso i follicoli piliferi, le ghiandole sudoripare e sebacee.

La via annessiale è preferibile con i preparati idrosolubili, in quanto i pori possiedono caratteristiche polari. Solo in alcuni casi particolari, quali l'impiego della ionoforesi, è preferibile la via annessiale. Pertanto la via transdermica, che comprende le vie inter- e transcellulari, offre maggiori possibilità di penetrazione, e il passaggio avviene attraverso la diffusione passiva. La via intercellulare prevede il passaggio attraverso la matrice extracellulare ed è preferibile con i preparati liposolubili. L'importanza della via di penetrazione intercellulare è confermata dall'esistenza di un'interrelazione tra le proprietà liposolubili del farmaco e il suo coefficiente di permeabilità attraverso la cute. Quindi la fase che limita la permeabilità del farmaco è rappresentata da una barriera di natura idrofobica, come ad es. la matrice extracellulare lipidica. Un'eccessiva liposolubilità del farmaco da un lato favorisce la sua concentrazione nello strato corneo, ma dall'altro ostacola la sua penetrazione negli strati più profondi di natura maggiormente polare. E infine la via intercellulare presuppone il passaggio della molecola attraverso la parete cellulare del corneocita, e, dopo il superamento della membrana, le molecole polari si dirigono verso gli strati acquosi del corneocita, mentre le molecole liposolubili si dispongono nelle zone ad alta concentrazione di lipidi. Dopo l'attraversamento dello strato corneo le molecole si diffondono rapidamente attraverso gli strati dell'epidermide e nel derma, dove sono probabili fenomeni di assorbimento, di disattivazione delle sostanze e, in caso di profarmaci, di attivazione [9, 10].

Vantaggi della veicolazione transdermica dei farmaci

- trattamento farmacologico con breve periodo biologico di emivita;
- procedura indolore;
- diminuzione della quantità di farmaco necessaria per il trattamento;
- elevata concentrazione locale del farmaco;
- selettività dell'azione;
- aumento della velocità d'azione;
- assenza di effetti collaterali.

La metodica della somministrazione transdermica risolve numerosi problemi in quanto consente alle molecole polarizzate dall'impulso (rivestite da un campo di elettroni), di spostarsi sotto l'azione della forza elettrica e di raggiungere immediatamente i recettori specifici delle cellule del tessuto danneggiato.

Il farmaco somministrato con la metodica della Farmaforesi Elettrodica non finisce né nel tratto digerente né nel plasma, il che consente di evitare biotrasformazioni provocate dall'idrolisi gastrointestinale, non è soggetto a fermentazione sulle pareti intestinali ed epatiche e raggiunge quasi esclusivamente in forma libera l'organo bersaglio. Ciò permette inoltre di evitare la saturazione con il farmaco di tutto l'organismo, che potrebbe dare effetti collaterali. La metodica della Farmaforesi Elettrodica del Fermentkol con impiego del dispositivo medico per la somministrazione transdermica di farmaci Farma T.E.B. Trans Epidermal Barrier Physio è stata impiegata in 28 pazienti con cicatrici ipertrofiche e cheloidi sul volto e sul corpo, nel reparto di cosmetologia della ZAO Klinika aktivnogo dolgoletija "Institut krasoty na Arbate", per il trattamento e la profilassi del processo di cicatrizzazione patologico. L'età dei pazienti variava da 6 a 64 anni, la maturità delle cicatrici variava da 4 mesi a 7,5 anni. Prima di iniziare il trattamento i pazienti sono stati sottoposti a ecografia del tessuto cicatriziale nei punti stabiliti.



A seconda delle condizioni cliniche, dell'età, dell'area e della profondità della cicatrice, sono state impiegate soluzioni di Fermentkol di diversa concentrazione. La concentrazione consigliata per la correzione delle cicatrici cheloidiche è di 0,5—1 mg/ml, per quelle ipertrofiche è di 0,1—0,2 mg/ml. Dopo aver pulito la superficie della lesione cicatriziale con una soluzione antisettica si applica sulla parte il principio attivo. Il manopolo viene posizionato con un angolo di 45° rispetto alla superficie cutanea, la somministrazione del farmaco viene eseguita mediante lo scorrimento di un rullo rotante, senza esercitare pressione sulla cute e senza

staccare il rullo dalla superficie cutanea (**fig. 1**).

Il programma di trattamento viene scelto in modo personalizzato per ogni paziente in base alla diagnosi. Per il trattamento delle cicatrici ipertrofiche e cheloidiche si impiega il programma "cicatrici", per quelle atrofiche il programma "smagliature". Durante ogni seduta del trattamento prescelto il dispositivo offre determinati parametri di profondità e di durata di esecuzione della procedura. Se necessario possono essere modificati. Durata del ciclo: 10 - 15 trattamenti a giorni alterni. Se necessario è possibile ripetere il ciclo. Intervallo tra i cicli: 7 - 10 giorni.

Fig. 1. Dispositivo Farma T.E.B. Trans Epidermal Barrier Physio per l'esecuzione della Farmaforesi Elettrodica: la somministrazione transdermica di sostanze medicamentose.

Valutazione dei risultati del trattamento

Se confrontato con la cute sana il tessuto della cicatrice patologica è disidratato, la quantità d'acqua nella matrice extracellulare è ridotta. In assenza di provvedimenti correttivi solo dopo 30 - 40 giorni dall'inizio della formazione della cicatrice l'idratazione del tessuto cicatriziale inizia gradualmente ad aumentare, ma non raggiunge mai il livello iniziale. Il processo di idratazione del tessuto cicatriziale avviene piuttosto lentamente. Dopo l'impiego di Fermentkol sul tessuto cicatriziale tramite elettroforesi già dopo 15 - 20 giorni la quantità di acqua comune e strutturata inizia ad avvicinarsi ai valori della cute sana, ciò è stato dimostrato con la metodica della dielettrometria a microonde. In 21 pazienti (75%) è stato osservato un buon risultato, consistente nel ripristino della crescita attiva, nella totale o parziale regressione della cicatrice, nella scomparsa delle sensazioni fastidiose soggettive a livello locale (prurito, bruciore, dolore) e nella scomparsa della differenza di colore tra il tessuto cicatriziale e quello circostante.

In 7 pazienti (25%) il trattamento ha prodotto un risultato soddisfacente.

Tutti i pazienti hanno notato un appiattimento e un ammorbidimento, una diminuzione delle sensazioni fastidiose soggettive a livello locale (prurito, bruciore), una diminuzione dell'intensità dei parametri caratterizzanti l'aspetto esteriore della cicatrice per quanto riguarda la dimensione (altezza del rilievo). Il sistema utilizzato è in grado di controllare autonomamente e simultaneamente gli impulsi e la frequenza di somministrazione dei principi attivi attraverso il derma, con un aumento significativo della capacità di assorbimento. Grazie a un sistema di sicurezza integrato l'apparecchio può valutare costantemente le variazioni di resistenza dei tessuti interessati e correggere in tempo reale l'emissione di energia, consentendo in tal modo di ottimizzare automaticamente la biostimolazione dei tessuti e di garantire la massima efficacia clinica, che non viene mai raggiunta con l'impiego dei metodi tradizionali esistenti (fig. 2, 3).



Fig. 2. Paziente P. con diagnosi di deformazione ipertrofica in formazione nella regione pubica, nella piega inguinale destra, lesioni cicatriziali da ustione sulla superficie anteriore e interna del terzo superiore delle cosce destra e sinistra.

a — prima del trattamento;

b — dopo 10 sedute di farmaforesi di Fermentol con l'ausilio del dispositivo medico per la somministrazione transdermica di sostanze medicamentose Farma T.E.B. Trans Epidermal Barrier Physio.

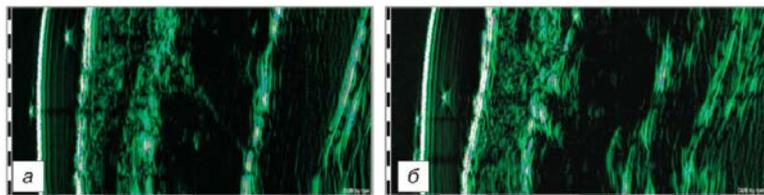


Fig. 3. Paziente P. Risultati dell'ecografia del cheloide da ustione nella regione inguinale destra.

a — prima del trattamento;

b — dopo il trattamento.

La paziente P., 7 anni, era in osservazione presso il reparto di cosmetologia a causa di lesioni cicatriziali da ustione della cute delle regioni pubica e inguinale, della coscia destra e sinistra. Dall'anamnesi: ustione con acqua bollente 1,5 anni fa (30.09.2012), debridement chirurgico iniziale eseguito presso l'abitazione, il 17.10.2012 è stato eseguito l'innesto di un lembo libero dalla regione del gluteo. Dopo 3 mesi dall'epitelizzazione della superficie lesionata della cicatrice in alcune zone, principalmente alla tensione dovuta a movimenti, sono comparsi una spiccata iperemia, ispessimento, prurito, senso di bruciore e dolorabilità delle cicatrici, soprattutto alla palpazione e al contatto con gli abiti. Lungo i margini delle cicatrici, al confine con i tessuti adiacenti non lesionati, era visibile una marcata iperpigmentazione. È stata eseguita una correzione chirurgica tramite innesto di un lembo libero.

L'impiego di biancheria compressiva e di una terapia farmacologica esterna sono risultati insufficienti, oltre all'ipertrofia è stata riscontrata una diffusione del tessuto cicatriziale oltre i confini della lesione iniziale. Nella regione inguinale di destra è stata rilevata la formazione di contratture accompagnate da sensazioni fastidiose intense. Considerata l'estensione, la sede e la maturità della lesione cicatriziale, in una prima fase

sono stati eseguiti un trattamento radioterapico (raggi Bucky) della regione pubica e una fisioterapia con la metodica della farmaforesi con Fermentol su tutta l'area della deformazione cicatriziale.

Metodi di indagine:

L'ecografia è stata eseguita con il sistema digitale di visualizzazione degli ultrasuoni Skinscanner DUB ("Tabernapromedicum GmbH", Germania). La scansione è stata eseguita con una sonda lineare (con applicatori) a 22 MHz, con profondità di scansione 10 mm. La risoluzione assiale era di 72 µm per 22 MHz. Sono state adottate le modalità di visualizzazione A e B, con il modo A è stato ottenuto lo spettro delle ampiezze degli echi in ogni punto della scansione, con il modo B è stata ottenuta una rappresentazione bidimensionale della regione esaminata a una profondità di 10 mm, la zona esaminata aveva una lunghezza pari a 12,8 mm (dimensioni della finestra attiva della sonda). Un'immagine bidimensionale complessiva con il modo B è stata costruita con 384 scansioni ad intervalli di 33 µm. Come mezzo di contatto per garantire la conducibilità degli ultrasuoni è stato impiegato un gel.

L'impiego di una frequenza di 22 MHz ha consentito di visualizzare l'epidermide, il derma, le cellule adipose sottocutanee, i fasci muscolari, i follicoli piliferi e il lume dei vasi cutanei.

La misurazione della densità acustica del derma è stata effettuata nella regione della cicatrice, come controllo è stata misurata la densità acustica del derma nella zona sana controlaterale della cute, nonché la densità acustica del derma nella regione della cicatrice immediatamente dopo la somministrazione della farmaforesi e dopo la conclusione del ciclo di trattamento.

Prima del trattamento è stato riscontrato un contorno della superficie dell'epidermide abbastanza regolare, a tratti discontinuo. La separazione dell'epidermide dal derma era netta. La distribuzione degli echi nel derma era uniforme, era presente una differenziazione degli strati. Nelle zone profonde del derma è stato osservato un aumento dell'ecogenicità di tipo fibroso (tessuto connettivo). La delimitazione del derma dalle cellule adipose sottocutanee era netta. La distribuzione degli echi nel derma era uniforme, era presente un ispessimento.

Dopo il ciclo di Farmaforesi Elettrodica con Fermentol è stata osservata una riduzione dello spessore del cordone fibroso iperecogeno nelle zone profonde del derma con zone a ecogenicità regolare. La delimitazione del derma dalle cellule adipose sottocutanee era netta. La distribuzione degli echi nelle cellule adipose sottocutanee era uniforme, era presente un ispessimento.

Pertanto la metodica della Farmaforesi Elettrodica di Fermentol con l'ausilio del dispositivo medico per la somministrazione transdermica di sostanze medicamentose Farma T.E.B. Trans Epidermal Barrier Physio in pazienti con lesioni cicatriziali della cute ha dimostrato un'elevata efficacia clinica.

In 21 pazienti (75%) è stato osservato un buon risultato, consistente nell'arresto della crescita attiva, nella totale o parziale regressione della cicatrice, nella scomparsa delle sensazioni fastidiose soggettive a livello locale (prurito, bruciore, dolore), e nel ripristino della colorazione della deformazione cicatriziale fino alla tonalità dei tessuti circostanti.

L'aumento della densità acustica media e dello spessore medio del derma, rilevato con l'ultrasonografia, è anch'esso collegato all'aumento della sintesi dei componenti fibrosi e con l'aumento della quantità di matrice intercellulare.

Come risultato delle misure terapeutiche e profilattiche si è riusciti a migliorare l'aspetto esteriore della lesione cicatriziale e a ridurre la tensione dei tessuti.

La metodica da noi utilizzata, tramite un'interazione con i tessuti biologici consente di eseguire ambulatorialmente e senza anestesia una procedura non invasiva e indolore per trattare le lesioni, totalmente priva di effetti collaterali e di complicazioni cicatriziali. Non si può sottovalutare la possibilità di utilizzare questa metodica in pazienti di qualsiasi età, compreso l'impiego in pediatria, inoltre non essendo dipendente dai raggi UV tale metodica può essere impiegata senza limitazioni stagionali. Si può concludere che tale tecnica può essere impiegata come una nuova e valida alternativa nel trattamento delle cicatrici patologiche, che si è rivelata un trattamento molto efficace, non invasiva, totalmente sicura, che porta rapidamente risultati ed è semplice da eseguire.

Conservative treatment of patients with cicatricial skin changes with electrode pharmaphoresis

A.G. Sten'ko¹, E.V. Shchukina¹, A.A. Shmatova¹, O.I. Shuginina¹, O.V. Zhukova², S.G. Techieva¹

1 CJSC Active Longevity Clinic "Beauty Institute on Arbat", Moscow, Russia;
2 Moscow Scientific and Practical Centre of Dermatovenereology and Cosmetology of the Department of Health of Moscow, Russia

The problem of treatment of patients with hypertrophic and keloid scars is one of the most topical problems in modern dermatocosmetology. Extensive cicatricial deformities, especially on the face or other exposed parts of the body, significantly reduce the quality of life, and in some cases leads to anatomic functional disorders and disability, development of neuropsychiatric disorders [1]. The existing methods allow patients to customize a comprehensive approach to correction of cicatricial lesions by choosing the principal or main method of treatment – first-line therapy and several adjuvant methods, the combination of which will shorten rehabilitation of patients and prevent the recurrence of pathological scars [2, 3].

Selection of the main method of treatment depends primarily on how long the cicatricial lesions exists, its localization, size, presence of anatomical and functional disorders, and other factors [4]. Physiotherapy is efficient at the stage of development of a pathological scar, which is clinically manifested by hardening of cicatricial tissue, increasing of the colour intensity, the presence of subjective sensations such as pain, itching, tingling.

Conservative therapy using different devices shortly after injuries or surgical interventions allows to reduce both the degree of subjective discomfort and the volume of scar tissue, prevent recurrence of pathological cicatricial lesions. Sonic phoresis or ultrasound (US) with Longidaza or electrophoresis with Fermenkol (OJSC SPC "High Technologies", Russia). These drugs facilitate resorption of collagen, which is the main protein in the cicatricial tissue. Fermenkol is a unique natural complex of collagenase isoenzymes with a molecular weight of 23 to 36 kD that can break down the triple helical collagen molecule [5].

The complex exhibits both collagenolytic and general proteolytic activity. This means that the action of the enzyme complex is not limited to hydrolysis of the triple helix of native collagen; collagen fragments are destructed to individual amino acids. Scar reduction is due to the hydrolysis of collagen.

Currently, there are new methods of physiotherapeutic action facilitating penetration of drugs through the skin barrier, that have collagenolytic activity and thereby destroying excessive collagen in the scar tissue.

One of these methods is the electrode pharmaphoresis with Fermenkol using a medical device for transdermal drug administration of Trans Epidermal Barrier Physio – Farma T.E.B. ("Farma T.E.B. Medical", Russia). Farma T.E.B. Physio generates complex electrical signals having different characteristics depending

on the depth or type of damaged tissue or affected organ requiring the maximum drug concentration. The method is based on transdermal movement of the drug through the natural barrier of the human body consisting of skin. Farma T.E.B. Physio device uses electrical signals that allow even drugs with high molecular weight to penetrate directly deep into lesions, i.e. into the nucleus of tissue cells of the lesion with positive results for almost all types of defects or localized pathologies. Under the influence of signals of Farma T.E.B. device, active substances cause temporary changes in the tissues, increase permeability of the horny layer and facilitate the opening of ion channels of the tissue cells requiring active substances from outside for regeneration. After that, the receptors are activated in a shorter time, with a higher concentration and without the systemic circulation [6, 7].

Increased permeability is achieved by using various forms of electrical current modulated by frequency and amplitude and/or combinations thereof. Application of evolutionary electronic components has allowed to create special complex waveforms that allow to very selectively vary the permeability of cell membranes, analysing the reaction in order to automatically optimize the intensity of the electrical signal and transfer of the matter. Electrode pharmaphoresis uses additional transport paths and is the more effective way of extracellular and intracellular transfer, acting directionally on the carrying capacity of ion channels, using the "pump effect" of cell membranes that expand and contract under the influence of an alternating electric field. This phenomenon is described as a kind of reversible elongation or stretching of molecules, which occur under the influence of modulated electric current and controlled mechanical compression/relaxation of cell membranes. This way, it is possible to move large molecules (not only ions or ion particles) [8].

Passage of the drug through the horny layer is possible through:

- the intracellular path through the corneocytes;
- the intercellular path through the extracellular matrix;
- a subordinate path through the hair follicles, sweat and sebaceous glands.

The subordinate path is preferred for water-soluble drugs as the pores have polar characteristics.

Only in some special circumstances, such as the use of ionophoresis, the subordinate path is preferred. Thus the transepidermal path, comprising the intra- and intercellular paths, allows for the greatest possible penetration, while the passage is conducted by passive diffusion. The intracellular pathway involves passage through the extracellular matrix and is preferred for fat-soluble drugs. The importance of the intracellular penetration is confirmed by the existence of the relationship between the fat-soluble property of matter and its coefficient of permeability through the skin. Therefore, the phase restricting the permeability of the substance is presented by a barrier of hydrophobic nature, such as extracellular matrix of fat. Excessive fat-solubility of the drug, on the one hand, contributes to its concentration in the horny layer, but on the other hand, prevents its penetration into the deeper layers of a more polar nature. Lastly, the intracellular path involves passage of molecules through the cell wall of corneocytes, and after passing the membrane, polar molecules are directed to the water-based layers of corneocytes, while fat-soluble molecules are located in areas with a high fat content. After passing through the horny layer, the molecules rapidly distribute through

the layers of the epidermis and into the dermis, where absorption, deactivation of agents and, in case of drugs, activation are possible [9, 10].

Advantages of transdermal drug transfer

- drug therapy with a short biological half-life;
- painless conduct of the procedure;
- reduction of the amount of drug needed for therapy;
- high local concentration of the drug;
- selectivity of action;
- increase in the speed of action;
- absence of adverse reactions.

Transdermal administration method solves a lot of problems as it allows molecules polarized by a pulse (coated with electron sphere) move under the action of the electric force and instantly reach specific receptor cells of the damaged tissue.

Drug administered by electrode pharmaphoresis does not get into the digestive tract and plasma, thus avoiding the biotransformations induced by gastrointestinal hydrolysis, is not fermented on the intestinal walls and in the liver, and reaches its target organs almost exclusively in its free form. It also allows to avoid saturation of the whole body with drugs, which might lead to side effects. Method of electrode pharmaphoresis with Fermentol using a medical device for transdermal drug administration Farma T.E.B. Trans Epidermal Barrier Physio was tried on 28 patients with keloid and hypertrophic cicatricial lesions of the face and body in the department of cosmetology of the CJSC Active Longevity Clinic "Beauty Institute on Arbat" for treatment and prevention of pathological scarring. The age of patients ranged from 6 to 64 years, duration of existence of cicatricial lesions – from 4 months to 7.5 years. Prior to treatment, the patients underwent ultrasound scans of scar tissue at fixed locations.

Based on the clinical form, age, area and depth of the scar, Fermentol solutions of different concentrations were used. The recommended concentration for correction of keloid scars is 0.5-1 mg/ml, for hypertrophic scars – 0.1-0.2 mg/ml. After cleansing the surface of the cicatricial lesion with an antiseptic solution, an active substance is applied to the skin. Electrode pen is placed at a 45 degree angle relative to the surface of the skin, with smooth motions administer the drug using a rotating roll, without putting pressure on the skin and without losing contact between the roll and the surface of the skin (**Fig. 1**). A treatment program is selected individually for each patient in accordance with the diagnosis. For treatment of hypertrophic and keloid scars, the "scars" mode is used, for atrophic scars, the "stretch marks" mode is used. For each session of the selected therapy, the device offers certain parameters of the depth and the duration of the procedure. If necessary, they may be changed. Duration of the course is 10-15 procedures, every other day. If necessary, the course can be repeated. Interval between courses is 7-10 days.

Fig. 1. Farma T.E.B. Trans Epidermal Barrier Physio device for electrode pharmaphoresis – transdermal drug administration.

Evaluation of treatment outcome

Compared with healthy skin, the pathological scar tissue is dehydrated, the amount of water in the extracellular matrix is reduced. Without corrective measures, only 30-40 days after the beginning of the formation of scar, the hydration of the scar tissue begins to rise gradually, but it never reaches the initial level. The hydration process of scar tissue goes quite slowly. As a result of introduction of Fermentol by electrophoresis, in 15-20 days the ratio of the total and the structured water in the scar tissue begins to approach the indicators of healthy skin, as evidenced by the method of EHF-dielectrometry. Good results were observed in 21 (75%) patients, which included suspension of the active growth, full or partial regression of scar tissue, disappearance of local unpleasant subjective sensations (itching, burning, soreness), difference in colour between the scar and surrounding tissues.

Satisfactory results of treatment were obtained in 7 (25%) patients.

All patients reported settling and softening, reduction of local unpleasant subjective sensations (itching, burning), reduction in the severity of parameters characterizing the appearance of cicatricial lesions (height of protrusion). The used system is capable to independently and simultaneously control pulses and frequency of administration of therapeutic active substances through the dermis with a significant increase in absorbing capacity. Due to a built-in safety system, the device can constantly assess the change in resistance of tissues of interest and adjust the allocation of energy in real time, thus automatically optimizing the biostimulation of tissues and ensuring maximum clinical efficacy, which has never been achieved before using the existing traditional methods (**Fig. 2, 3**).

Fig. 2. Patient P. with a diagnosis of a developing hypertrophic deformation in the pubic area, right inguinal fold, post-burn cicatricial lesions of front and inner surface of the upper third of the right and left hips.

a – before treatment;

b – after 10 sessions with the pharmaphoresis with Fermentol using the medical device for transdermal drug administration Trans Epidermal Barrier Physio – Farma T.E.B. Trans Epidermal Barrier Physio. Fig. 3. Patient P. Results of the ultrasound examination of the developing keloid post-burn scars on the right inguinal fold.

a – before treatment;

b – after treatment.

Patient P., age 7, was observed in the cosmetology department regarding post-burn cicatricial lesions of the skin of the pubic and inguinal areas, right and left hips. From the medical history: boiling water burn 1.5 years ago (30/09/2012), primary surgical treatment was conducted locally, on 17/10/2012 transplantation of a free skin part from the gluteal area was performed. 3 months after epithelialization of the wound surface of the cicatricial lesion in certain areas, mainly due to tension associated with motor activity, pronounced redness, induration, itching, burning, pain in the scars, especially on palpation and on contact with clothing appeared. Along the periphery of scar deformities, on the border with the surrounding non-damaged tissues, expressed hyperpigmentation is observed. Surgical correction with free skin part transplantation was performed.

Compression clothes and external drug therapy was insufficient; along with hypertrophy, growth of cicatricial tissue was observed beyond the original lesion. In the right inguinal region, formation of contracture was observed, accompanied by strong unpleasant subjective sensations. Given the vastness, localization and the period of existence of the cicatricial lesion, the first stage of treatment consisted of the Bucky therapy in pubic area and physiotherapy by pharmaphoresis with Fermentol for the entire area of the cicatricial lesion.

Examination methods

The ultrasound scan was performed using a digital ultrasound imaging system Skinscanner DUB ("Tabernapromedicum GmbH", Germany). The scanning was performed with a 22 MHz linear sensor (applicators) with a scanning depth of 10 mm. Axial resolution was 72 microns for 22 MHz. A and B imaging modes were used, in the A mode the amplitude spectrum of the reflected signals at each scan point was obtained, in the B mode two-dimensional image of the scanned area to a depth of 10 mm was obtained, the length of the scanned area was 12.8 mm (the size of the active sensor window). The cumulative two-dimensional image in the B mode was created from 384 scans with an interval of 33 microns. As the contact medium for ultrasound conductivity, ultrasound gel was used.

Using a frequency of 22 MHz, we visualized the epidermis, dermis, subcutaneous fat, muscle fascia, hair follicles, lumen of skin vessels.

Measurement of acoustic density of the dermis was performed in the scar area, the acoustic density of the dermis on the contralateral healthy skin area was used as a reference; the acoustic density of the dermis in the scar area immediately after exposure to pharmaphoresis and after completion of the course of treatment was measured.

Before treatment, there was quite smooth contour of the surface of epidermis, sometimes intermittent. There is a clear border between the epidermis and dermis. The distribution of echo signals in the dermis is even, differentiation into layers is present. In the deep parts of the dermis, there was an increase in echogenicity in tenia (connective tissue). There is a clear border between the dermis and subcutaneous fat. The distribution of echo signals in the subcutaneous fat is even, streaking is present.

After the course of the electrode pharmaphoresis with Fermentol, a decrease in the thickness of hyperechogenic tenia in deep parts of the dermis with areas of normal echogenicity was observed. There is a clear border between the dermis and subcutaneous fat. The distribution of echosignals in the subcutaneous fat is even, streaking is present.

Thus, the method of the electrode pharmaphoresis with Fermentol using the medical device for transdermal drug administration Farma T.E.B. Trans Epidermal Barrier Physio in patients with cicatricial lesions showed high clinical efficacy. Good results were noted in 21 (75 %) patients, including cessation of active growth, full or partial regression of scar tissue, disappearance of local unpleasant subjective sensations (itching, burning, soreness) and restoration of the colour of the scar deformation to shades of the surrounding tissues.

Increase in the average acoustic density and the average thickness of the dermis identified during ultrasonic examination is also associated with an increase in the synthesis of fibrous components and an increase in the amount of the extracellular matrix.

As a result of the treatment and preventive measures, the appearance of cicatricial lesion improved and the tension of tissues decreased.

By interaction with biological tissues, our method allows for outpatient treatment without anaesthesia by performing a non-painful and non-invasive procedure of lesion treatment without side effects and complications of cicatricial lesions. Utilization of this method should not be underestimated for patients of any age, including use in paediatrics without limitations on exposure to UV rays, which allows to apply this method without seasonal restrictions. It is reasonable to make a conclusion regarding possibility of using this method as a new and effective alternative in the treatment of pathological scars, which has proved to be a very effective, non-invasive, safe procedure, which gives fast results and is simple in use.