

Проспективное исследование шлифовки кожи фракционным сканирующим непоследовательным углекислотным лазером: клинический и гистопатологический анализ

ALEXANDER L. BERLIN, MD,* MUSSARRAT HUSSAIN, MD,* ROBERT P. HELPS, MD,† AND DAVID J. GOLDBERG, MD*†

ИСТОРИЯ ВОПРОСА. Несмотря на уникальную эффективность, шлифовка углекислотным (CO₂) лазером имеет высокую степень риска по отношению к положительным эффектам процедуры. Модифицированный прибор снабжен усовершенствованным излучателем и обновленными программными средствами, которые обеспечивают непоследовательное фракционное абляционное воздействие излучением CO₂ лазера

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценка безопасности и эффективности такого фракционного абляционного сканирующего непоследовательного CO₂ лазера при лечении фотоповрежденной кожи, а также оценка гистологических и ультраструктурных изменений, возникающих после лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Десять пациентов с фотоповрежденной кожей лица, относящейся к I–III типу по шкале Фитцпатрика, прошли один сеанс лечения абляционным CO₂ лазером в непоследовательном фракционном режиме с использованием сканирующего излучателя. Были сделаны оценки клинических улучшений, а также гистологических и ультраструктурных изменений.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Все пациенты прошли испытание без серьезных или долговременных осложнений. Оценки, сделанные экспертами слепым методом, а также субъективные оценки испытуемых показали улучшение состояния фотоповрежденной кожи. Световая микроскопия выявила изменения, согласующиеся с механизмом заживления ран, электронная микроскопия доказала накопление нового коллагена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Шлифовка непоследовательным сканирующим фракционным CO₂ лазером может приводить к улучшениям состояния фотоповрежденной кожи, что подтверждается гистологическими и ультраструктурными изменениями, соответствующими заживлению раны и дальнейшему формированию нового коллагена.

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке фирмы Lumenis Inc.

* *Skin Laser and Surgery Specialists of NY and NJ, New York, New York;* † *Department of Dermatology, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York*

Адрес для переписки: David J. Goldberg, MD, Skin Laser & Surgery Specialists of NY and NJ, New York, NY, e-mail: drdavidgoldberg@skinandlasers.com

© 2009 by the American Society for Dermatologic Surgery, Inc. 7 Published by Wiley Periodicals, Inc. •
ISSN: 1076-0512 7 *Dermatol Surg* 2009;35:222–228 7 DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34413.x

Несмотря на беспрецедентную эффективность, шлифовка стандартным абляционным углекислотным (CO₂) лазером имеет высокую степень риска по отношению к положительным эффектам процедуры, а также сопровождается значительными осложнениями, включающими длительное время реабилитации, эритему, инфекции, дисхромиию и образование рубцов.^{1,2} Это требует постоянного снижения количества или длительности проводимых процедур, что, в свою очередь, приводит к недостаточным клиническим эффектам.

Модифицированный прибор с обновленным программным обеспечением имеет усовершенствованный излучатель для фракционного CO₂ лазерного воздействия, которое оставляет кожу между фокусами подвергнутой абляции ткани интактной. Кроме того, сканирующие импульсы воздействуют не последовательно, предотвращая перекрывание и последующее перегревание двух прилегающих фокусов. Целью данного исследования было оценить безопасность и эффективность этого прибора при лечении фотоповрежденной кожи и определить гистологические и ультраструктурные изменения, возникающие в ходе лечения.

Материалы и методы

Комиссия по биомедицинской этике госпиталя Паскек Вэлли в Вествуде, Нью-Джерси, утвердила протокол исследования и форму информированного согласия. Всем испытуемым были разъяснены риски, положительные эффекты и возможные осложнения лечения. Перед лечением все они подписали информированное согласие. Десять пациентов в возрасте от 40 до 69 лет (в среднем, 52,4 года) с фотоповрежденной кожей лица, относящейся к I-III типу по шкале Фитцпатрика, прошли один сеанс абляционного лечения всей поверхности лица CO₂ лазером (UltraPulse Encore, Lumenis Inc., Санта Клара, Калифорния), снабженного сканирующим излучателем, испускающим импульсы с диаметром рабочего пятна 1,3 мм фракционным способом в не последовательном режиме (CoolScan). Компьютерный генератор развертки луча (UltraScan CPG) имел следующие настройки:

форма 3, размер 5, плотность 1 или 2, в зависимости от ощущений комфорта пациента. Дополнительные настройки включали уровень энергии от 80 до 100 мДж и частоту развертки 50 Гц.

За 1 ч до лечения окклюзивно наносили анестезирующую мазь, содержащую эвтектическую смесь 2,5% лидокаина и 2,5% прилокаина. Прямо перед лечением мазь удалялась. Для защиты глаз использовались непрозрачные очки.

Непосредственная реакция кожи на лечение была оценена и запротоколирована. На обработанную поверхность сразу после лечения была нанесена вазелиновая мазь. Пациенты были проинструктированы о необходимом уходе за раной открытым способом, предупреждены о необходимости избегать пребывания на солнце и использования косметических средств в ближайший послепроцедурный период, а также использовать правильную защиту от солнца после полной ре-эпитализации. Испытуемые прошли повторный осмотр через 1, 3, 7, 14, 28 дней, 8, 24 недели и 1 год после лечения для оценки процесса заживления и полного времени реабилитации, а также для регистрации всех побочных эффектов.

Высококачественные цифровые фотографии (Canfield CR, Canfield Scientific, Фэрфилд, Нью-Джерси), полученные до и в течение 24 недель после процедуры, были оценены экспертами слепым методом на предмет улучшения состояния фотоповрежденной кожи. В частности, морщины, степень эластоза или структурных изменений оценивались по классификации Фитцпатрика-Голдмана (Таблица 1), а улучшения после лечения оценивались по 5-ти балльной шкале: 0 баллов (0% улучшений), 1 балл (1-24% улучшений), 2 балла (25-49% улучшений), 3 балла (50-74% улучшений), 4 балла (75-100% улучшений). Во время визита через 24 недели после лечения пациентов попросили дать собственную оценку кажущихся улучшений по той же 5-ти балльной шкале, а также оценить степень своего удовлетворения от полученного лечения по схожей 5-ти балльной шкале: 0 баллов (не удовлетворен), 1 балл (слегка удовлетворен), 2 балла

(удовлетворен), 3 балла (очень удовлетворен), 4 (чрезвычайно удовлетворен).

Все 10 пациентов перенесли также пункционную биопсию клинически фотоповрежденной и обработанной в ходе лечения преаурикулярной области кожи. Все образцы, полученные в ходе биопсии, были поделены для исследований при помощи

световой и электронной микроскопии. Вероятность систематической ошибки электронной микроскопии была снижена путем получения 2-3-х срезов одного и того же образца, и анализа 5-6-ти областей одного и того же среза. Слепым методом была сделана дерматопатологическая оценка образцов на предмет изменений, связанных с проведенным лечением.

Таблица 1 Классификация морщин и степени эластоза Фитцпатрика-Голдмана

Класс	Морщинистость	Степень эластоза	Степень эластоза
I	Мимические морщинки	1–3	Легкая (наблюдаются слабые изменения структуры с малозаметными кожными складками)
II	Среднее количество мимических и умеренных морщин	4–6	Средняя (явный узелковый эластоз, отдельные узелки при прямом освещении имеют желтый цвет и полупрозрачны, дисхромия)
III	Большое количество мимических, умеренных и глубоких морщин, с/без чрезмерными кожными складками	7–9	Тяжелая (многоузелковый и сплошной эластоз, кожа грубая, желтая, бледная, практически идентична коже на задней поверхности шеи)

Результаты

Все 10 пациентов прошли испытание и посетили все необходимые повторные осмотры. Четыре пациента имело I тип кожи по Фитцпатрику, пять пациентов – II тип и один пациент – III тип. Предварительная оценка выявила II класс морщин у пяти пациентов и III класс морщин у оставшихся пяти пациентов. Эластоз у четырех пациентов был оценен в 3 балла, у каждой пары оставшихся пациентов в 4, 5 и 6 баллов соответственно.

В течение процедуры все пациенты оценивали свои болевые ощущения как слабые или умеренные, в некоторых случаях параметры лечения, включая энергию и плотность, регулировались в рамках отведенного диапазона. Так, энергия лазерного излучения, используемого при лечении пяти пациентов, составляла 80 мДж, двух пациентов – 90 мДж и трех пациентов – 100 мДж. Настройка плотности UltraScan CPG имела значение 2 у шести пациентов и значение 4 – у четырех пациентов, что, фактически, соответствует снижению плотности импульсов на 50%. У пациентов, прошедших процедуру с плотностями 1 и 2 не было никаких статистически значимых

различий в классе морщин или степени эластоза.

Как и ожидалось, непосредственно после процедуры у всех пациентов были зарегистрированы легкая или умеренная эритема и эдема, но не отмечены никакие другие побочные эффекты (пурпура, образование волдырей, кровотечение, непрекращающаяся боль). Причем интенсивность эритемы и отедамы особо не зависела от настроек плотности UltraScan CPG.

Субъективное время реабилитации, определяемое в этом исследовании как время, которое требуется пациенту, чтобы снова иметь возможность наносить макияж без каких-либо неприятных ощущений, варьировалось от 2 до 7 дней (в среднем, 5,5 дней). Это время зависело от настроек плотности UltraScan CPG; так пациенты, получавшие лечение с плотностью 1, имели среднее субъективное время реабилитации 3,25 дней, а пациенты, получавшие лечение с плотностью 2, -6,17 дней. Эти различия не были статистически значимыми ($p = 0,38$).

В целом, испытуемые хорошо переносили восстановительный период, будучи заранее предупреждены об ожидаемом времени реабилитации после

этого типа абляционной процедуры. В ходе последующих повторных осмотров были зарегистрированы незначительные, предсказуемые и непродолжительные побочные эффекты. Эритема отмечалась на 7-й день (но не после) у двух пациентов, на 14-й день – у семи пациентов, на 28-й день – у одного пациента. Эдема длилась от 3 до 7 дней, за исключением одного пациента, у которого эдема еще оставалась на 14-й день после лечения, но к последующим визитам исчезла. Эпидермальное бронзирование, образование корочек и шелушение обнаруживалось у большинства пациентов на 3-7-й день после лечения, у одного пациента шелушение было отмечено и на 14-й день после лечения, но не позднее. Минимальный или умеренный зуд начинался не ранее 3-го дня после лечения и заканчивался на 7-14-й

день. Менее распространенные побочные эффекты включали в себя не требующую лечения угревидную сыпь в первую неделю после процедуры у двух пациентов, появление петехий в нижней части лица у одного пациента, которые были обнаружены на 14-й день после лечения, но не в последующие визиты, реактивация инфекции вируса простого герпеса у одного пациента через день после процедуры, которая была вылечена без последствий пероральными противовирусными препаратами. Никаких серьезных или продолжительных осложнений, таких как длительные заживление ран и эритема, серьезные инфекции, дисхромия (гипо- и гиперпигментация), рубцевание не было замечено ни у одного пациента (Рис. 1 и 2).

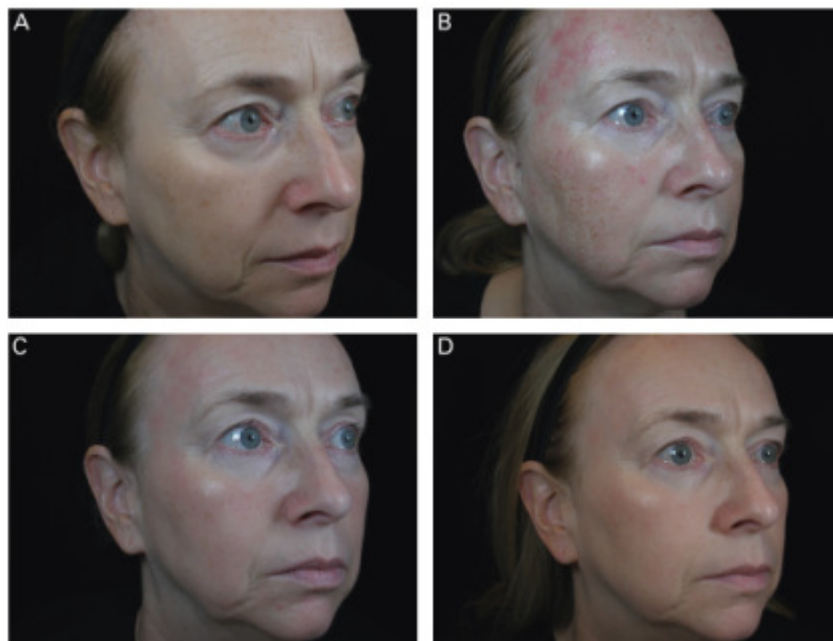


Рис. 1. Женщина 55 лет до лечения (А), через 1 неделю (В), 2 недели (С) и 24 недели (D) после лечения

Оценка слепым методом предварительных и послеоперационных фотографий выявило снижение средней степени эластоза с 4,2 баллов (до лечения) до 2,7 баллов (через 4 и 24 недели после лечения). При этом не было статистически значимых различий в снижении степени эластоза у пациентов, прошедших лечение со значением плотности UltraScan CPG 1 и 2 (2,75 и 2,67, соответственно, через 24 недели). Оценка слепым методом изменений структуры кожи и сокращения морщин выявило улучшение в 1,8 балла (по 5-ти

балльной шкале) через 4 недели после лечения и в 1,6 балла через 24 недели. Снова не было обнаружено никаких статистически значимых различий между результатами лечения со значениями плотности UltraScan CPG 1 и 2 (1,5 и 1,67, соответственно, через 24 недели). Наконец, пациенты оценили общее улучшение своего внешнего вида в 2,2 балла через 4 недели после лечения и общее удовлетворение от процедуры в 2,5 балла (между удовлетворен и очень удовлетворен) по 5-ти балльной шкале. Эти результаты не изменились через 24 недели после лечения.

При раздельном анализе, испытуемые, которые получали лечение при значении плотности UltraScan CPG 1 и 2 имели через 24 недели одинаковую степень удовлетворенности. Кроме того, пациенты, получавшие лечение с меньшим значением плотности сообщали через 24 недели о немного большем улучшении внешнего вида, чем пациенты, получавшие лечение с большим значением плотности (2,87 против 1,83), хотя эти результаты не имеют статистической значимости ($p = 0,27$).

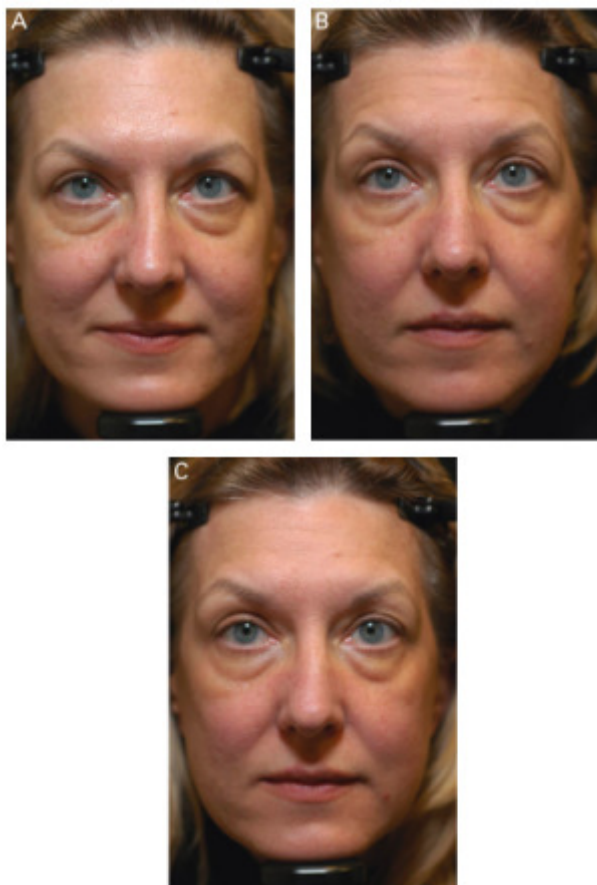


Рис. 2. Женщина 55 лет до лечения (А), через 7 дней (В), и 24 недели (С) после лечения

Световая микроскопия биоптатов, полученных перед лечением, выявила нормальные сетчатые узоры и признаки солнечного эластоза в сосочковом слое дермы. В биоптатах, полученных после лечения, обнаружен значительный фиброз в том же слое дермы (Рис. 3А и 3В). Электронная микроскопия выявила снижение среднего диаметра коллагеновых волокон, сочетающееся со значительным накоплением коллагена III типа (Рис. 4А и 4В).

Обсуждение

Многочисленные исследования доказывают неоспоримые улучшения состояния кожи, претерпевшей фотостарение, после абляционного лечения CO₂ лазером.⁴⁻⁸ Хотя точный механизм такого улучшения до конца не выяснен, возможно, он связан не только с коагуляцией эпидермальных и поверхностных дермальных тканей, сопровождаемой усиленным заживлением, но и с диффузией тепловой энергии – процессом, известным под названием «остаточные термальные повреждения».^{9,10}

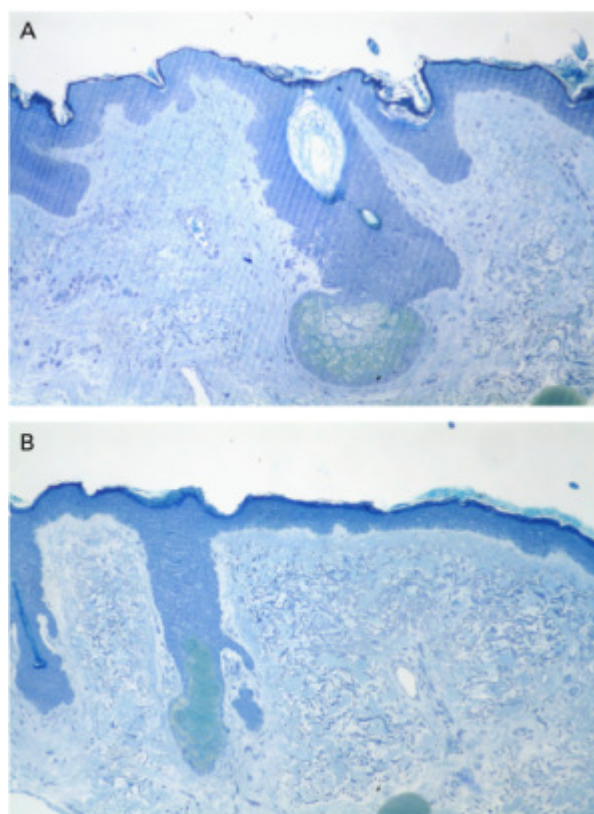


Рис. 3. Световая микроскопия биоптата, полученного до лечения (А) и через 8 недель после лечения (В); наблюдаются признаки солнечного эластоза в сосочковом слое дермы и возросшее накопление коллагена в той же области (окраска метиленовым синим, увеличение 20х).

Нагревание кожи приводит к денатурации коллагена, т.е. к разрушению водородных связей в тройной спиральной структуре коллагеновых волокон и последующему формированию случайной спирали. Как только достаточное количество коллагеновых волокон подвергнется

денатурации, происходит немедленное стягивание кожи.¹¹⁻¹⁴ Предполагают, что это обеспечивает более компактную матрицу для накопления нового коллагена в ответ на образование раны.¹⁵ Считается, что именно неоколлагенез является причиной долговременных улучшений таких состояний кожи, как плотность и морщинистость.

Как мы упоминали ранее, лечение CO₂ лазером тесно связано со значительными рисками и побочными эффектами, включающими длительное время реабилитации; эритему, длящуюся, в среднем, 4,5 месяца и, зачастую, до 9 месяцев; бактериальную, вирусную и грибковую инфекции; временные и постоянные дисхромии (гипер- и гипомегмнтации); рубцевание.^{1,2,5,6,16-18} Особенно проблематичной может стать гипопигментация, поскольку она может проявиться через 1 год после лечения и стать необратимой. В противоположность гиперпигментации, которая чаще поражает лиц с более темной кожей, гипопигментация чаще встречается у пациентов с кожей I и II типа.^{1,2,5,6}

В данном исследовании мы оценили безопасность и эффективность нового излучателя, обеспечивающего совместно с обновленными программными средствами непоследовательное, сканирующее, фракционное воздействие излучения CO₂ лазера. Такое воздействие оставляет кожу между облученными участками интактной, облегчая тем самым процесс заживления. Кроме того, непоследовательный способ передачи энергии предотвращает перегревание прилегающих участков.

В этом исследовании наблюдалось более быстрое заживление ран, в результате чего большинство испытуемых могло появляться на публике уже в первую неделю после лечения. Пациенты испытали также непродолжительные и весьма умеренные побочные эффекты, которые вытекают из самой абляционной природы процедуры. Эритема, один из наиболее беспокоящих пациентов побочных эффектов, была в основном умеренной и продолжалась 1-4 недели. У одного пациента был отмечен случай реактивации губной инфекции вируса простого герпеса, поэтому мы рекомендуем

предварительную профилактику пероральными противовирусными препаратами в случае, когда планируется обработка периорифициальной области кожи пациента, имеющего в анамнезе эту инфекцию. Через 1 год после лечения никаких долгосрочных осложнений (в том числе поздней гипопигментации) у пациентов замечено не было, хотя необходимо проводить дальнейшие исследования для получения более полной картины всей совокупности возможных побочных эффектов.

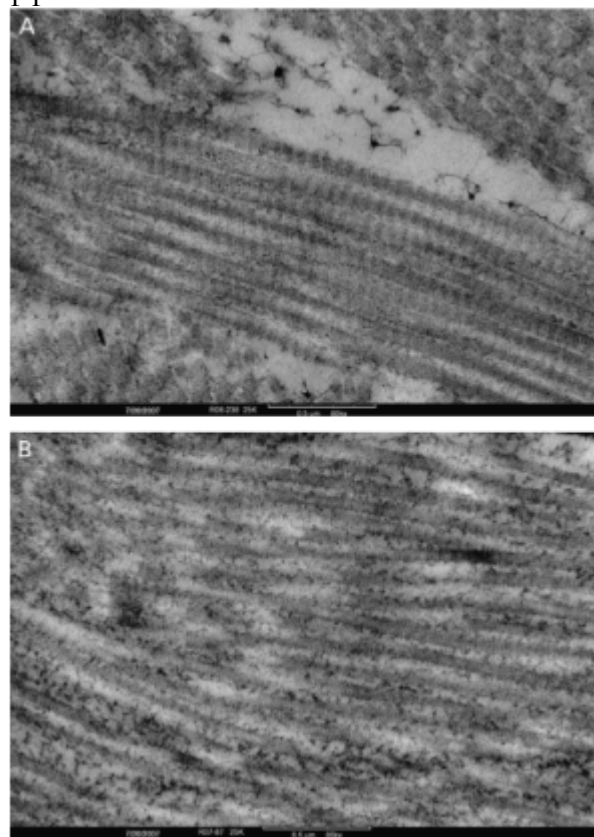


Рис. 4. Ультраструктурный анализ биоптата, полученного до (А) и после (В) лечения, показывает уменьшение средней толщины коллагеновых волокон.

Были замечены также хорошие улучшения структуры кожи, значительное снижение эластоза к 4-й неделе после лечения и сохраняющееся до 24-й недели после лечения. Оценки экспертов, выполненные слепым методом, также выявили средние и хорошие улучшения структуры кожи и морщин, а субъективные самооценки испытуемых показывают, что, по их мнению, произошли хорошие и очень хорошие изменения в общем состоянии и что

они испытывают удовлетворение от результатов полученной процедуры. Это говорит о том, что пациенты были готовы терпеливо выждать время реабилитации, ожидая значительные клинические улучшения в конце исследования. Клинический интерес представляет тенденция к более быстрому заживлению и схожим клиническим улучшениям при более низком значении плотности UltraScan CPG, хотя необходимо заметить, что эта тенденция не была статистически значимой, возможно, в связи с малым объемом выборки.

Гистологическая оценка биоптатов преаурикулярной области кожи, взятых перед лечением, показала умеренные и серьезные признаки фотостарения кожи. К 8-й неделе после лечения в биоптатах обнаруживались признаки накопления нового коллагена в сосочковом слое дермы. Эти результаты были подтверждены результатами электронной микроскопии, которая выявила снижение среднего диаметра коллагеновых волокон. Волокна коллагена III типа тоньше, чем волокна коллагена I типа, следовательно, происходит накопление нового коллагена III типа, который в процессе ремоделирования постепенно будет замещен коллагеном I типа.

Заключение

В этом предварительном исследовании, лечение CO₂ лазером, снабженным новым фракционным сканирующим излучателем, обеспечивающим непоследовательную передачу импульсов, привело к безопасным и эффективным улучшениям состояния фотоповрежденной кожи пациентов I-III типа. Гистологические и ультраструктурные доказательства восстановления раны и формирования нового коллагена дополняются клинической эффективностью. Дальнейшие расширенные исследования помогут оценить риски и положительные эффекты дополнительных сеансов лечения, а также безопасность для людей с более темным тоном кожи.

Список литературы

1. Bernstein LJ, Kauvar AN, Grossman MC, Geronemus RG. The short- and long-term side effects of carbon dioxide laser resurfacing. *Dermatol Surg* 1997;23:519–25.

2. Nanni CA, Alster TS. Complications of carbon dioxide laser resurfacing. An evaluation of 500 patients. *Dermatol Surg* 1998;24:315–20.
3. Fitzpatrick RE, Goldman MP, Satur NM, Tope WD. Pulsed carbon dioxide laser resurfacing of photo-aged facial skin. *Arch Dermatol* 1996;132:395–402.
4. Weinstein C. Carbon dioxide laser resurfacing. Long-term follow-up in 2123 patients. *Clin Plast Surg* 1998;25:109–30.
5. Manuskiatti W, Fitzpatrick RE, Goldman MP. Long-term effectiveness and side effects of carbon dioxide laser resurfacing for photoaged facial skin. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:401–11.
6. Schwartz RJ, Burns AJ, Rohrich RJ, et al. Long-term assessment of CO₂ facial laser resurfacing: aesthetic results and complications. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:592–601.
7. Behroozan DS, Christian MM, Moy RL. Short-pulse carbon dioxide laser resurfacing of the neck. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:72–6.
8. Bisson MA, Grover R, Grobbelaar AO. Long-term results of facial rejuvenation by carbon dioxide laser resurfacing using a quantitative method of assessment. *Br J Plast Surg* 2002;55:652–6.
9. Kauvar AN, Waldorf HA, Geronemus RG. A histopathological comparison of “char-free” carbon dioxide lasers. *Dermatol Surg* 1996;22:343–8.
10. Cotton J, Hood AF, Gonin R, et al. Histologic evaluation of preauricular and postauricular human skin after high-energy, short-pulse carbon dioxide laser. *Arch Dermatol* 1996;132:425–8.
11. Verzar F, Nagy IZ. Electronmicroscopic analysis of thermal collagen denaturation in rat tail tendons. *Gerontologia* 1970;16:77–82.
12. Nagy IZ, Toth VN, Verzar F. High-resolution electron microscopy of thermal collagen denaturation in tail tendons of young, adult and old rats. *Connect Tissue Res* 1974;2:265–72.
13. Ross EV, Yashar SS, Naseef GS, et al. A pilot study of in vivo immediate tissue contraction with CO₂ skin laser resurfacing in a live farm pig. *Dermatol Surg* 1999;25:851–6.

14. Ross EV, Naseef GS, McKinlay JR, et al. Comparison of carbon dioxide laser, erbium:YAG laser, dermabrasion, and dermatome: a study of thermal damage, wound contraction, and wound healing in a live pig model: implications for skin resurfacing. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:92–105.
15. Ross EV, McKinlay JR, Anderson RR. Why does carbon dioxide resurfacing work? A review. *Arch Dermatol* 1999;135:444–54.
16. Alam M, Pantanowitz L, Harton AM, et al. A prospective trial of fungal colonization after laser resurfacing of the face: correlation between culture positivity and symptoms of pruritus. *Dermatol Surg* 2003;29:255–60.
17. Sriprachya-Anunt S, Fitzpatrick RE, Goldman MP, Smith SR. Infections complicating pulsed carbon dioxide laser resurfacing for photoaged facial skin. *Dermatol Surg* 1997;23:527–35.
18. Bellman B, Brandt FS, Holtmann M, Bebell WR. Infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after carbon dioxide resurfacing of the face. Successful treatment with minocycline, rifampin, and mupiricin ointment. *Dermatol Surg* 1998;24:279–82.