



Опыт применения дюрантного кортикостероида при гипертрофических рубцах кожи

Л.С. Круглова, д.м.н., проф., А.Р. Ногеров, Н.В. Грязева, к.м.н.

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Грязева, tynrik@yandex.ru

Для цитирования: Круглова Л.С., Ногеров А.Р., Грязева Н.В. Опыт применения дюрантного кортикостероида при гипертрофических рубцах кожи. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (19): 24–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-19-24-28

Терапия пациентов с гипертрофическими рубцами (ГР) представляет достаточно сложную задачу, а объем методов лечения напрямую зависит от длительности существования рубца, его размера и локализации.

Материал и методы. Под наблюдением находился 31 пациент с ГР, среди них 18 (58,1%) женщин и 13 (41,9%) мужчин в возрасте от 21 до 56 лет. У всех пациентов длительность существования рубцов составила $6,2 \pm 1,7$ месяца и не превышала один год (свежие рубцы). В первую группу вошли 14 пациентов, которым проводили четыре процедуры внутриочагового введения глюкокортикостероидов (ГКС) (препарат Дипромета в дозе $2,0 \text{ мл}/10 \text{ см}^2$) с интервалом две недели; начиная с третьей инъекции после получения клинического эффекта дюрантный препарат Дипромета разводили 1:1 с анестетиком. Во вторую группу вошли 17 пациентов, которым проводили две процедуры пневмокинетической терапии с дюрантным ГКС (препарат Дипромета в дозе $2 \text{ мл}/10 \text{ см}^2$) с интервалом один месяц.

Результаты. После проведения терапии снижение суммарного дерматологического индекса качества жизни в первой группе составило 35,3%, во второй группе – 49,6%, дерматологический индекс шкалы симптомов в первой группе снизился с $15,6 \pm 1,9$ до $6,4 \pm 1,1$ балла ($p = 0,013$) – на 58,9%, во второй группе – с $15,7 \pm 1,4$ до $5,5 \pm 0,8$ балла ($p = 0,037$) – на 64,9%.

Заключение. Внутриочаговое введение дюрантного кортикостероида, содержащего бетаметазона дипропионат и бетаметазона натрия фосфат, при лечении гипертрофических рубцов является высокоэффективным и безопасным методом, при этом более значительный эффект был отмечен в группе с использованием технологии пневмокинетической доставки препарата.

Ключевые слова: гипертрофические рубцы, дюрантный кортикостероид, Дипромета, внутриочаговое введение, пневмокинетическая терапия

Гипертрофические рубцы (ГР) – часто встречающаяся патология в дерматологической практике [1]. Эти патологические поражения клинически сложны для лечения и могут быть причиной значительного снижения качества жизни пациентов [2]. ГР в основном наблюдаются у более молодых людей и в этнических группах с более темными фототипами (афроамериканцы, азиаты

и латиноамериканцы) [3]. Так, по оценкам ряда исследователей, 5–16% афроамериканцев и выходцев из Латинской Америки имеют патологические рубцы [4]. Дополнительный риск обусловлен отягощенным анамнезом, присоединением вторичной инфекции при заживлении раны, воздействием триггерных факторов (ультрафиолет), сопутствующей соматической патологией [5]. В настоящее



	Незрелый гипертрофический рубец	Гипертрофический рубец	Мелкий келоидный рубец	Крупный келоидный рубец	Обширные гипертрофические рубцы после ожогов
Первичная терапия	Силиконовое покрытие – два месяца				Лечение в условиях специализированного стационара
	Инъекции ГКС: 2,5–20 мг/мл (лицо) и 20–40 мг/мл (тело), топические ГКС Ботулинотерапия				
	Ферментативные препараты				
	Аппаратные методы, форец ГКС, гиалуронидазы, коллагеназы				
Компрессионная терапия –12 месяцев					
Вторичная терапия	Аппаратные методы	Лазерная терапия, УЗ-терапия, RF-терапия, Букки-терапия, криотерапия, дермабразия, пилинг, плацентарные препараты			Комплексное поэтапное ведение пациентов (год и более)
		Хирургическое иссечение с последующим использованием силиконовых покрытий			
	Ферментативные препараты, топические/инъекционные ГКС, 5-ФУ, ботулинотерапия				

Рис. 1. Рекомендации по лечению патологических рубцов

время патогенез ГР до конца не изучен. Основные механизмы основаны на aberrantной реакции заживления раны вследствие внешних воздействий, что обусловлено нарушениями процесса ремоделирования внеклеточного матрикса [6]. Возникает чрезмерная воспалительная реакция, увеличивается количество фибробластов, а их активность, в свою очередь, приводит к избыточному формированию внеклеточного матрикса. Активируются трансформирующий фактор роста β (TGF- β), особенно TGF- β 1, TGF- β 2, тромбоцитарного происхождения фактор роста (PDGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), эпидермальный фактор роста (EGF) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), в результате усиливаются образование капилляров, синтез коллагена первого типа и увеличивается общий объем рубца [3]. Эти цитокины являются не только фиброгенными факторами роста, но и хемотаксическими агентами для эпителиальных клеток, эндотелиальных клеток, нейтрофилов, макрофагов, тучных клеток и фибробластов.

К первой линии лечения ГР относятся внутриочаговые инъекции глюкокортикостероидов (ГКС), стероидные ленты/пластыри или высокоактивные топические стероиды (рис. 1).

Клиническая практика показывает, что внутриочаговые инъекции ГКС являются наиболее эффективным методом при применении стероидов [7]. В основе механизма действия ГКС лежат их противовоспалительный и антипролиферативный эффекты. Кроме того, стероидная терапия снижает синтез коллагена, продукцию гликозаминогликанов, пролиферацию фибробластов, стимулирует дегенерацию коллагена и фибробластов [8]. Другим предполагаемым механизмом является индукция вазоконстрикции, опосредованная связыванием топического стероида с классическими глюкокортикоидными рецепторами.

Эффективность инъекционного введения стероидов при гипертрофических рубцах варьирует от 50 до 100%, а риск рецидива составляет от 9 до 50% [9]. В большинстве исследований описывается использование триамцинолона ацетонида (ТАЦ), который применяют отдельно, либо в сочетании с другими препаратами, такими как 5-фторурацил (5-ФУ), верапамил, либо в комбинации с криотерапией или хирургическими методами коррекции. Концентрация ТАЦ для инъекций составляет от 10 до 40 мг/мл, но рекомендуемая концентрация ТАЦ при монотерапии составляет 40 мг/мл [10]. Инъекции проводят один-два раза в месяц. Внутриочаговые инъекции стероидов могут вызывать побочные эффекты, такие как атрофия кожи или телеангиоэктазии [11], однако двухкомпонентные ГКС, обладающие пролонгированным действием, имеют ряд преимуществ при внутриочаговом введении [12].

В состав препарата Дипромета входят бетаметазона дипропионат и бетаметазона натрия фосфат. Бетаметазона натрия фосфат хорошо растворим в воде и после введения быстро подвергается гидролизу, что обеспечивает быстрое начало терапевтического действия. Бетаметазона дипропионат медленно абсорбируется из депо, метаболизируется постепенно, что обуславливает длительное действие препарата, и выводится в течение более чем 10 дней. Таким образом, препарат Дипромета благодаря двухкомпонентному составу характеризуется быстрым наступлением эффекта и его пролонгацией, что делает его препаратом выбора для внутриочагового введения и позволяет использовать один раз в 10–14 дней.

При этом вопросы возможных сочетанных методов нуждаются в дальнейшем изучении, в частности в отношении методик введения препа-



ратов, что может способствовать повышению эффективности и безопасности проводимого лечения ГР.

Материал и методы

Под наблюдением в амбулаторных условиях находилось 31 пациент с ГР. Среди больных было 18 (58,1%) женщин и 13 (41,9%) мужчин в возрасте от 21 до 56 лет. Средний возраст составил $35,8 \pm 3,9$ года. У всех пациентов длительность существования рубцов составила $6,2 \pm 1,7$ месяца и не превышала один год (свежие рубцы).

Клинически гипертрофические рубцы по конфигурации и очертанию соответствовали предшествующему раневому дефекту. Окраска свежего рубца была от розовой до ярко-красной, интенсивность зависела от давности. Большинство пациентов отмечали появление субъективных ощущений в области рубца: зуда, жжения, покалывания. Консистенция рубца, как правило, была плотной. Все гипертрофические рубцы выступали над уровнем окружающей ткани и формировали очаги «плюс ткань».

В зависимости от метода терапии все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 14 пациентов с гипертрофическими рубцами, которым проводили четыре процедуры внутриочагового введения ГКС (препарат Дипромета в дозе $2,0 \text{ мл}/10 \text{ см}^2$) с интервалом две недели; начиная с третьей инъекции, после получения клинического эффекта, дюранный препарат Дипромета разводили 1:1 с анестетиком. Дипромета – это дюранный кортикостероид, содержащий бетаметазона дипропионат и бетаметазона натрия фосфат, в суспензии для инъекций 7 мг/мл.

Во вторую группу вошли 17 пациентов с гипертрофическими рубцами, которым проводили две процедуры пневмокинетической терапии с дюранным ГКС (препарат Дипромета в дозе $2 \text{ мл}/10 \text{ см}^2$) с интервалом один месяц. Была использована технология пневмокинетической микроструйной needle-free доставки препарата субдермально (аппарат AirGent 2.0, Израиль, регистрационный номер ФСЗ 2009/04454). Всем больным проводили клинические методы обследования, включающие общий осмотр с оценкой локального статуса с учетом показателей дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС) для оценки следующих показателей рубцовой деформации: размер, конфигурация, контур, рельеф поверхности, подвижность, консистенция, окраска, отражающих тяжесть клинических симптомов заболевания. Оценку каждого симптома производили по четырехбалльной системе: 0 – отсутствие признака, 1 – слабо выражен, 2 – умеренно выражен и 3 балла – сильно выражен. Расчет ДИШС осуществляли простым суммированием баллов, максимальное значение – 27 баллов. Интерпретация ДИШС: до 10 баллов – легкое течение ГР, 20 баллов – средняя степень тяжести ГР, более 20 баллов – тяжелое течение ГР.

Гипертрофические рубцы в значительной степени влияют на качество жизни пациентов, так как, во-первых, они имеют непривлекательный вид, а во-вторых, субъективные ощущения в области рубца также беспокоят пациентов. Объективные инструментальные и клинические показатели не всегда отражают ощущения самих пациентов, что может влиять в том числе и на эффективность лечения. С целью оценки психологического состояния пациентов был использован опросник ДИКЖ (Dermatology Life Quality Index – Finlay, 1994), который включал 10 вопросов и заполнялся непосредственно самими пациентами на приеме у врача. Каждый вопрос оценивали по трехбалльной шкале. Для подсчета индекса все баллы суммировали: минимальное значение – 0 баллов, максимальное значение – 30 баллов; чем больше значение показателя, тем сильнее выражено отрицательное воздействие на качество жизни пациентов.

Все показатели оценивали до терапии и через шесть месяцев от начала лечения.

Базы данных пациентов формировали с помощью электронных таблиц Excel MS Office Excel 2010 (Microsoft, США). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием статистической программы Statistica 10 (StatSoft Inc, США).

Результаты

В работе был проведен анализ влияния различных методов введения дюрантного ГКС (препарат Дипромета) на показатели качества жизни пациентов с ГР (таблица). Согласно полученным данным, до лечения показатели ДИКЖ в целом по группам были сопоставимы ($p = 0,278$; критерий Краскела – Уоллиса). После терапии сравнительный анализ показал, что в первой

Динамика показателей ДИКЖ в зависимости от группы

Группа	ДИКЖ, баллы				Достоверность
	до терапии		после терапии		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Первая	11,9	7,8-16,7	7,7	4,7-11,2	$p < 0,001$
Вторая	12,1	7,3-16,4	6,1	5,2-10,2	$p < 0,001$
Сравнение между группами	$p = 0,278$		$P_{\text{группа 1 - группа 2}} < 0,038$		-

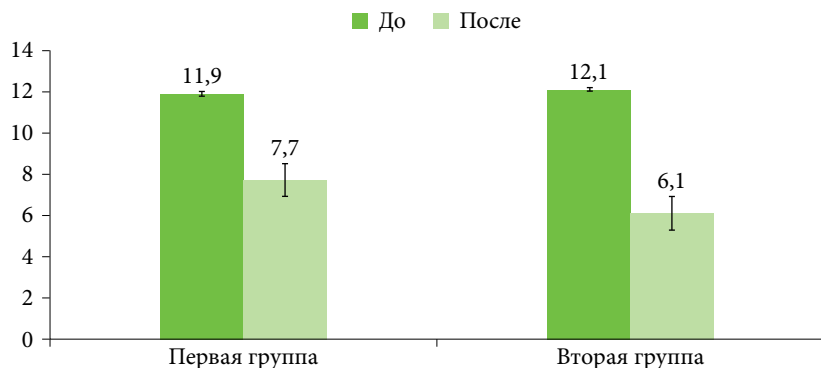


Рис. 2. Динамика ДИКЖ у пациентов с гипертрофическими рубцами до и после терапии с применением препарата Дипромета



и второй группах были установлены статистически значимые улучшения ДИКЖ ($p < 0,001$; критерий Уилкоксона). При анализе ДИКЖ после лечения между первой и второй группами были выявлены статистически лучшие результаты во второй группе ($p = 0,038$; U-критерий Манна – Уитни).

Снижение суммарного индекса ДИКЖ в первой группе составило 35,3%, во второй группе – 49,6% (рис. 2). У всех больных, включенных в исследование, были диагностированы гипертрофические рубцы средней степени тяжести (10 баллов $<$ ДИШС $<$ 20 баллов), что подтверждалось исходным значением ДИШС – $15,6 \pm 1,9$ балла в первой группе и $15,7 \pm 1,4$ балла во второй группе.

По данным динамики составляющих ДИШС в первой и второй группах отмечалась выраженная положительная динамика в отношении всех составляющих индекса ($p < 0,001$; критерий Уилкоксона) (рис. 3, 4). При анализе ДИШС после лечения между первой и второй группами были выявлены статистически лучшие результаты во второй группе ($p = 0,038$; U-критерий Манна – Уитни).

После терапии суммарный ДИШС в первой группе снизился с $15,6 \pm 1,9$ до $6,4 \pm 1,1$ балла ($p = 0,013$; U-критерий Манна – Уитни). Таким образом, снижение суммарного ДИШС после внутрирубцового введения препарата Дипромета составило 58,9%.

После терапии суммарный ДИШС во второй группе снизился с $15,7 \pm 1,4$ до $5,5 \pm 0,8$ балла ($p = 0,037$; U-критерий Манна – Уитни) (см. рис. 3, 4), при этом снижение суммарного ДИШС после внутрирубцового введения препарата Дипромета с помощью пневмокинетической методики составило 64,9%.

Следует отметить, что ни у одного пациента из первой и второй групп не отмечались какие-либо нежелательные явления, что свидетельствует о высокой безопасности изучаемых методов при условии соблюдения методологического подхода (внутрирубцовое введение ГКС) в терапии.

Таким образом, по данным динамики показателей ДИКЖ и ДИШС, внутриочаговое введение дюрантного кортикостероида, содержащего бетаметазона дипропионат и бетаметазона натрия фосфат, для лечения гипертрофических рубцов кожи оказалось эффективным, при этом больший эффект отмечен в группе с использованием технологии пневмокинетической доставки препарата.

На рис. 5 и 6 представлены клинические примеры применения препарата Дипромета.

Выводы

1. Гипертрофические рубцы оказывают выраженное отрицательное влияние на качество жизни пациентов.
2. Первой линией терапии гипертрофических рубцов являются кортикостероидные препараты.
3. Дюрантный кортикостероидный препарат Дипромета, содержащий бетаметазона дипропионат и бетаметазона натрия фосфат, в суспензии для инъекций 7 мг/мл может быть рекомендован для внутрирубцового введения при гипертрофических рубцах.

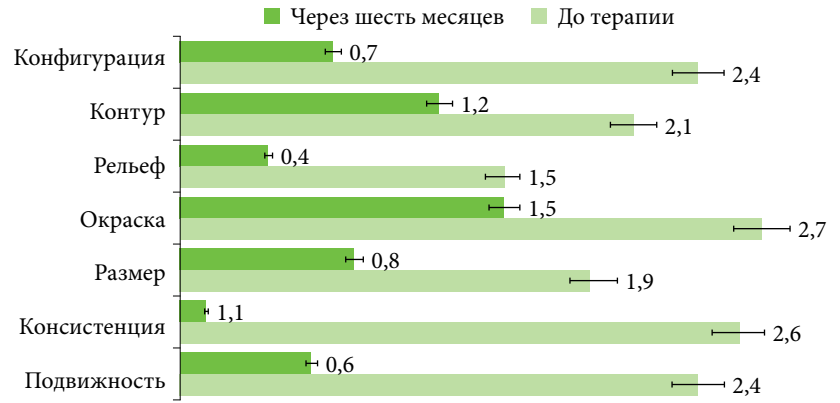


Рис. 3. Динамика показателей ДИШС до и после внутрирубцового введения препарата Дипромета у больных с гипертрофическими рубцами (первая группа)

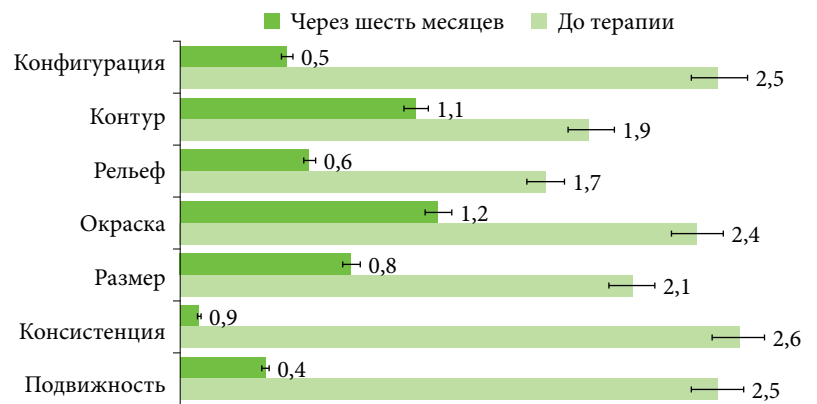


Рис. 4. Динамика показателей ДИШС до и после пневмокинетической методики введения препарата Дипромета у больных с гипертрофическими рубцами (вторая группа)



Рис. 5. Пациентка из первой группы до и после четырех процедур внутрирубцового введения препарата Дипромета

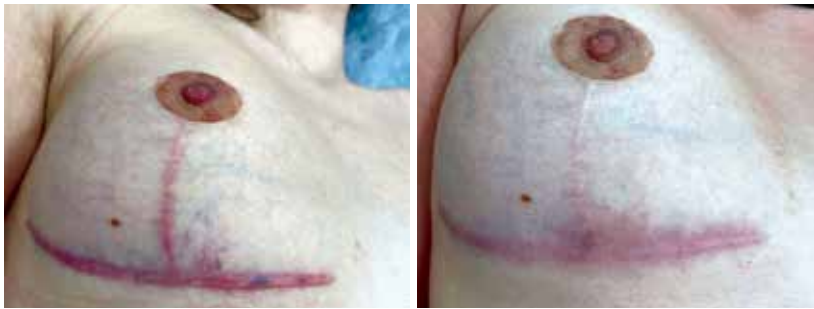


Рис. 6. Пациентка из второй группы до и после двух процедур с использованием технологии пневмокинетической доставки препарата Дипромета

4. Эффективность после внутрирубцового введения препарата Дипромета у пациентов с гипертрофическими рубцами, по данным динамики суммарного ДИКЖ, составила 58,9%, после внутрирубцового введения с помощью пневмокинетической методики – 64,9%.

5. Высокая эффективность внутрирубцового введения препарата Дипромета подтверждалась улучшением качества жизни пациентов с гипертрофическими рубцами: снижение суммарного ДИКЖ в первой группе составило 35,3%, во второй группе – 49,6%. ●

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Мантурова Н.Е., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Рубцы кожи. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
2. Круглова Л.С., Течиева С.Г., Стенько А.Г., Шматова А.А. Современный взгляд на инновационные методы терапии патологических рубцовых деформаций. Клиническая дерматология и венерология. 2014; 5: 105–117.
3. Wang P, Jiang L.Z., Xue B. Recombinant human endostatin reduces hypertrophic scar formation in rabbit ear model through down-regulation of VEGF and TIMP-1. Afr. Health Sci. 2016; 16: 542–553.
4. Davison S.P., Dayan J.H., Clemens M.W., et al. Efficacy of intralesional 5-fluorouracil and triamcinolone in the treatment of keloids. Aesthet. Surg. J. 2009; 29 (1): 40–46.
5. Berman B., Perez O.A., Konda S., et al. A review of the biologic effects, clinical efficacy, and safety of silicone elastomer sheeting for hypertrophic and keloid scar treatment and management. Dermatol. Surg. 2007; 33 (11): 1291–1302.
6. Reish R.G., Eriksson E. Scar treatments: preclinical and clinical studies. J. Am. Coll. Surg. 2008; 206 (4): 719–730.
7. Стенько А.Г., Круглова Л.С., Шматова А.А., Течиева С.Г. Консервативное лечение формирующихся рубцов: обзор современных технологий. Вестник эстетической медицины. 2014; 13 (2): 42–50.
8. Boyadjiev C., Popchristova E., Mazgalova J. Histomorphologic changes in keloids treated with Kenacort. J. Trauma. 1995; 38: 299–302.
9. Rohani M.G., Parks W.C. Matrix remodeling by MMPs during wound repair. Matrix Biol. 2015; 44: 113–121.
10. Wong T.S., Li J.Z., Chen S., et al. The Efficacy of triamcinolone acetonide in keloid treatment: a systematic review and meta-analysis. Front. Med. 2016; 3: 71.
11. Хомяк Н.В. Топические кортикостероиды. Российский медицинский журнал. 2004; 2: 64–68.
12. Стенько А.Г., Круглова Л.С., Шматова А.А. Патологические рубцовые деформации – тактика ведения пациентов. Лечащий врач. 2013; 4: 32–39.

Experience in the Use of Durant Corticosteroid in Hypertrophic Skin Scars

L.S. Kruglova, PhD, Prof., A.R. Nogerov, N.V. Gryazeva, PhD

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

Contact person: Natalya V. Gryazeva, tynrik@yandex.ru

Therapy of patients with hypertrophic scars is a rather difficult task, and the amount of treatment methods directly depends on the duration of the existence of the scar, its size and localization.

Material and methods. 31 patients with GR were under observation. Among them, 18 (58.1%) women and 13 (41.9%) men aged 21 to 56 years. In all patients, the duration of scars was 6.2 ± 1.7 months and did not exceed 1 year (fresh scars). Group 1 included 14 patients who underwent 4 procedures of intralesional administration of GCS (Dipromet preparation at a dose of $2.0 \text{ ml}/10 \text{ cm}^2$), with a difference of 2 weeks, from 3 injections, after obtaining a clinical effect, Dipromet's Durant preparation was diluted 1:1 with an anesthetic. Group 2 included 17 patients who underwent 2 procedures of pneumokinetic therapy with durant corticosteroids (Dipromet at a dose of $2 \text{ ml}/10 \text{ cm}^2$) with an interval of 1 month.

Results. After therapy, the decrease in the total DIQI index in group 1 was 35.3%, in group 2 – 49.6%. After therapy, the DISH index in group 1 decreased from 15.6 ± 1.9 points to 6.4 ± 1.1 points ($p = 0.013$), thus, the decrease was 58.9%. After therapy, the DISH index in group 2 decreased from 15.7 ± 1.4 points to 5.5 ± 0.8 points ($p = 0.037$), thus, the decrease was 64.9%.

Conclusions. Intralesional administration of a durant corticosteroid containing betamethasone dipropionate and betamethasone sodium phosphate in hypertrophic scars is a highly effective and safe method, while a higher effect was noted in the group where the pneumokinetic drug delivery technology was used.

Key words: hypertrophic scars, durant corticosteroid, Diprometa, intralesional administration, pneumokinetic therapy

Дипромета

Бетаметазон

суспензия для инъекций 7 мг/мл
в преднаполненном шприце 1 мл

Опережая время и события



Быстрое начало действия - через 30 минут
длительный эффект - более 4 недель¹



Минимальная минералокортикоидная активность



Наиболее назначаемый глюкокортикостероид
в дерматологии, ревматологии, травматологии
и ортопедии



Единственный европейский бетаметазон
в преднаполненном шприце²

1. Инструкция по применению препарата Дипромета

2. ГРЛС <https://grls.rosminzdrav.ru/>



ROMPHARM COMPANY

Производитель: К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния.
Представитель производителя в РФ: ООО «Ромфарма»
Москва, ул. Горбунова, д.2, стр. 3, офис В612
тел./факс: (495) 787-78-44, (495) 269-00-39