

## ПРОТОКОЛ ДВУХЭТАПНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОТЕРЕ ЭЛАСТИЧНОСТИ КОЖИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МОНОПОЛЯРНОГО РАДИОЧАСТОТНОГО АППАРАТА С ДИНАМИЧЕСКИМ ДИАПАЗОНОМ 90 ВТ С ПОСТОЯННЫМ МОНИТОРИНГОМ СОПРОТИВЛЕНИЯ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

д. м. Дэвид МакДэниел (McDaniel),<sup>a</sup> д. м. Роберт Вейсс (Robert Weiss),<sup>b</sup> д. м. Маргарет Вейсс (Margaret Weiss),<sup>b</sup> б. н. Крис Мазур (Chris Mazur),<sup>a</sup> сертифицированный специалист по клиническим исследованиям Чармейн Гриффин (Charmaine Griffin)<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Институт антивозрастных исследований штата Вирджиния

<sup>b</sup>Институт лазерного лечения кожи и вен штата Мэриленд

### АННОТАЦИЯ

В настоящее время в продаже имеются различные приборы для неинвазивного лечения кожи при потере эластичности и уменьшения морщин с помощью радиочастот. Рассматриваемый прибор представляет собой монополярный радиочастотный аппарат, одобренный Управлением по контролю качества лекарственных средств и продуктов питания США (FDA) для устранения мелких и глубоких морщин. Система доставки энергии позволяет осуществлять постоянный мониторинг локального изменения полного сопротивления кожи в реальном времени, что обеспечивает более равномерное распределение радиочастотной энергии по всей обрабатываемой области.

**Цель:** Целью является проверка эффективности модифицированного протокола терапии для уникального монополярного радиочастотного аппарата, обладающего высокой мощностью и схемой самоконтроля.

**Методы:** Двадцать четыре пациентки прошли курс двустороннего монополярного радиочастотного лифтинга средней и нижней частей лица от поднижнечелюстной области до области под подбородком. Во время повторных приемов пациенток через один и три месяца была выполнена цифровая визуализация параметров кожи лица. Была проведена биопсия кожи (4 пациентки) и ультразвуковая диагностика (12 пациенток).

**Результаты:** Результаты оценки продемонстрировали повышение эластичности кожи на 35%, уменьшение тонких и глубоких морщин на 42%, уменьшение внешних признаков общего фотоповреждения на 33%. Экспертные фотографии продемонстрировали как минимум незначительное улучшение эластичности кожи через три месяца после терапии у 92% пациенток. Ультразвуковая диагностика с частотой 50 МГц показала увеличение плотности кожи на 19% у двенадцати пациенток. Гистология выявила выраженное увеличение волокон коллагена и эластина в дерме у двух пациенток с клинически значимым снижением потери эластичности кожи и минимальные изменения у двух пациенток с минимальными клиническими улучшениями. Значимых неблагоприятных явлений не отмечено.

**Заключение:** Рассматриваемый радиочастотный аппарат и протокол терапии хорошо переносятся большинством пациенток, улучшают внешний вид кожи, повышая ее эластичность, и оказывают общий антивозрастной эффект. Объективные измерения, включая УЗИ и гистологию, помогают объяснить полученный клинический результат.

*J Drugs Dermatol, 2014, 13(9): 1112-1117*

### ВВЕДЕНИЕ

На лице и шее возрастные изменения отражаются нагляднее всего. Снижается эластичность тканей вместе с изменением объема лица, что усугубляется воздействием силы тяжести.<sup>1</sup> Так как внешний вид лица и шеи имеет большое значение для большинства людей, способы подтяжки кожи становятся все более востребованными. Одним из методов решения этой проблемы является радиочастотный лифтинг, в процессе которого генерируется электрический ток с использованием сопротивления в различных слоях кожи для преобразования подведенной энергии в тепловую энергию.<sup>2</sup> По результатам исследований Belenky и соавт., радиочастоты создают колебательный электрический ток, вызывая вибрацию и столкновение заряженных молекул, что приводит к производству теплоты.<sup>3</sup> Высокочастотный прогрев происходит независимо от хромофоров кожи или ее типа и зависит не от селективного фототермолизиса, а от прогрева воды. Поэтому в области радиочастотной обработки важна гидратация тканей. Существуют различные типы радиочастотных аппаратов, в которых используются многочисленные виды радиочастотной энергии, температурные диапазоны и целевые глубины.<sup>4,5</sup> Радиочастотная теплота оказывает разнообразные биологические и клинические эффекты, в зависи-

мости от способа доставки энергии и глубины нагрева. В дерме, которая состоит из коллагена, эластина и межтканевых веществ, опосредованное радиочастотой термостимулирование этого матрикса приводит к непосредственному и временному изменению спиральной структуры коллагена.<sup>6</sup> Также считается, что радиочастотное термостимулирование вызывает микровоспалительный процесс стимулирования фибробластов с производством нового коллагена (неоколлагенез) и нового эластина (неоэластигенез), а также других белков для улучшения структуры кожи.<sup>7,8</sup>

Чтобы обеспечить постоянную и последовательную доставку радиочастотной энергии, необходимо максимально увеличить ее мощность и нормализовать полное сопротивление кожи. В некоторых аппаратах радиочастотного лифтинга кожи первого поколения выполняются измерения полного сопротивления кожи, но они не являются измерениями целевой области в реальном времени. В других аппаратах радиочастотного лифтинга используется сопротивление одной выборочной области для «усреднения» сопротивления в начале терапии. Это первоначальное однократное измерение сопротивления применяется на протяжении всей терапии и

не позволяет изменять мощность относительно сопротивления от одной области к другой, что приводит к неравномерному распределению тепловой энергии. Без активного измерения сопротивления в реальном времени некоторые участки кожи могут подвергаться слишком интенсивной обработке (риск ожога, повышен в костных областях), тогда как в других местах терапевтически оптимальные температуры могут не достигаться.

Прибор, используемый в настоящем исследовании, представляет собой монополярный радиочастотный аппарат (Exilis Elite, BTL Industries Inc), одобренный Управлением по контролю качества лекарственных средств и продуктов питания США (FDA) для «первичной терапии в рамках дерматологических и общих хирургических процедур в качестве неинвазивного метода лечения в целях устранения мелких и глубоких морщин». Система доставки энергии обеспечивает постоянный мониторинг локального изменения полного сопротивления кожи в реальном времени в ходе воздействия радиочастот на кожу. Данная система компенсации сопротивления контролирует или настраивает источник тока, и изменение сопротивления автоматически компенсируются в схеме. Контроль потока энергии и соответствующая выходная мощность, которая автоматически поддерживается микропроцессором даже в областях высокого/низкого сопротивления, позволяет операторам использовать настройки высокой мощности без ущерба безопасности. Конструкция системы обеспечивает равномерное распределение энергии по всей обрабатываемой области.

«В предыдущих моделях аппарата подача энергии в системе продолжается, даже когда точка контакта слишком мала, что вызывает ожоги или волдыри на обрабатываемой коже. Двойной заземленный электрод обеспечивает прекращение подачи энергии сразу же после потери достаточного контакта».

Данные свойства являются отличительными особенностями системы благодаря следующим модификациям исходного аппарата. Во-первых, устройство оснащено двойным заземленным электродом, который контролируется несколько раз в секунду и помогает остановить поток энергии в случае потери достаточного контакта с обрабатываемой тканью. Это позволяет устранить проблему ожога под воздействием электрической дуги, возникающую при использовании приборов предыдущего поколения, когда с тканью не установлен достаточный контакт. В предшествующих моделях аппарата подача энергии в систему продолжается, даже когда точка контакта слишком мала, что вызывает ожоги или волдыри на обрабатываемой коже. Двойной заземленный электрод обеспечивает прекращение подачи энергии сразу же после потери достаточного контакта. Во-вторых, после проведенных измерений интерфейс аппаратуры/программного обеспечения равномерно распределяет тепло по областям с различным сопротивлением, как показывает ИК-визуализация (все обработанные области имеют одинаковую температуру, несмотря на разное сопротивление). Эти модификации являются частью «интеллектуальной системы сопротивления», которая представляет собой автоматическую саморегулируемую систему доставки энергии на основе измеренных емкостных, индуктивных и резистивных параметров на границе аппликатора и кожи. Она состоит из схемы измерения сопротивления, соединенной с системой доставки энергии, которая изменяет параметры подводимой энергии в соответствии с измеренным сопротивлением.

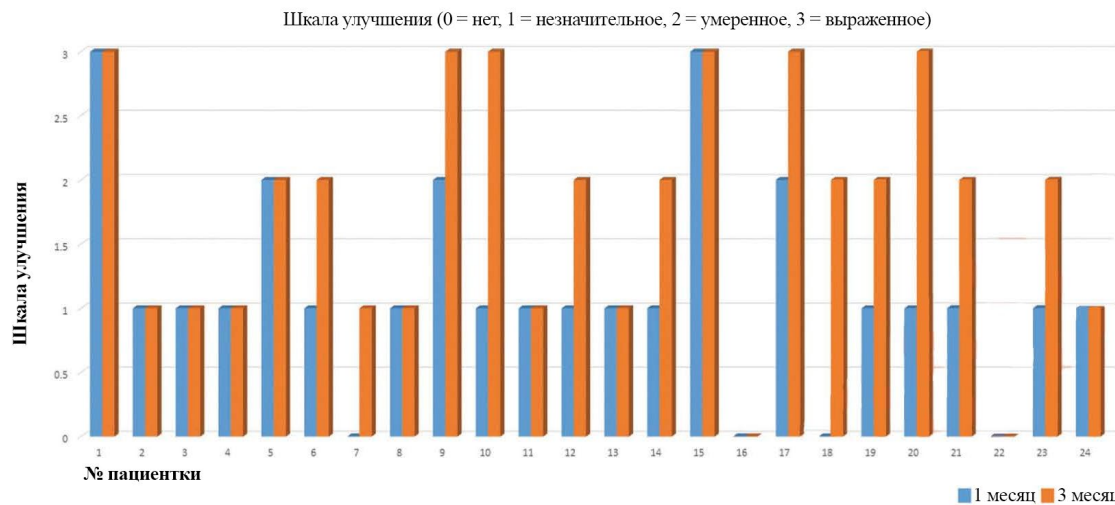
Безопасность рассматриваемого аппарата продемонстрирована в гистологических исследованиях кожи свиньи. В ходе одного исследования были проведены четыре последовательные процедуры с интервалами один месяц. Микрофотоснимки отдельных окрашенных участков изучались с помощью стереологического анализа, который представляет собой компьютерный метод обработки и анализа изображений для количественного анализа структуры кожи в гистологических срезах. Результаты расчета среднего объемного содержания коллагена в процентах показали, что средний объем коллагена на начало исследования составил 9%, а после четырех процедур - 23%, увеличившись на 154%. Гистологические исследования с измерениями температуры также продемонстрировали, что указанный температурный диапазон (42-43 °C) способен вызывать реакцию кожи такого типа (неопубликованные данные, BTL Industries Inc, Фрамингем, Массачусетс).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Мониторинг гибели клеток

В исследование были включены 26 пациенток, 24 из них прошли курс терапии в двух исследовательских центрах по протоколу, утвержденному Экспертным советом организации. Участвовали пациентки в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст 57 лет), у которых наблюдалась потеря эластичности кожи от легкой до умеренной степени в области под подбородком, в средней и нижней частях лица. Пациентки прошли две (2) процедуры с интервалом 10-14 дней (+/-4 дня) с применением монополярного радиочастотного аппарата (Exilis Elite, BTL Aesthetics). Прибор был настроен для эмиссии непрерывной волны энергии (коэффициент использования 100% по прохождению радиочастот) с начальным режимом мощности 90 Вт. Режим мощности (Вт) определялся на основе переносимости высокой температуры, заявленной пациентками. Процедура проводилась следующим образом: 1) обработка зоны от поднижнечелюстной области до нижней челюсти в течение шести минут; 2) обработка зоны под подбородком от боковой стороны до средней линии в течение четырех минут; 3) возврат к поднижнечелюстной области и обработка в течение трех минут; 4) возврат к области под подбородком и обработка в течение четырех минут; 5) повторение шагов 1-4 на противоположной стороне лица. Температура кожи контролировалась с помощью внешнего ИК-радиометра и поддерживалась на уровне 42-43 °C. Общее время процедуры в среднем составило 40-45 минут, местные анестетики или пероральные обезболивающие лекарственные средства не использовались.

Пациентки дали согласие на участие, предоставили истории болезни и прошли оценку для определения потери эластичности кожи, эритемы, отека, тонких/глубоких морщин и общего улучшения состояния кожи перед первой процедурой, через один месяц и через три месяца после последней процедуры. Также были сделаны цифровые фотоснимки с помощью аппаратов VECTRA- M3, VISIA CA и Intellistudio (Canfield Scientific, Пассейик, Нью-Джерси). Оценка состояния кожи пациенток проводилась по 0-3-балльной шкале (0 = нормальное, 1 = незначительное, 2 = умеренное и 3 = тяжелое) во всех временных точках. Ультразвуковая визуализация с помощью системы TPM DUB SkinScanner (Taberna Pro Medicum, Германия) в нижней части левой щеки (в пределах обрабатываемой области) была выполнена в трех последовательных измерениях с использованием измерительной головки частотой 50 МГц (меньшая глубина проникновения, но более высокое разрешение снимков). Во время контрольных посещений через один и три месяца было проведено повторное УЗИ этой же области. Четыре пациентки были выбраны для взятия образцов ткани кожи размером 2 мм из области под подбородком для гистологического исследования до начала терапии и через три месяца

**РИСУНОК 1.** Улучшение эластичности кожи

после последней процедуры. Биопсия проводилась с интервалом минимум 1 см для минимизации искажения результата, связанного с заживлением раны.

### Методы визуализации

Стандартизованные снимки лица выполнялись с помощью трех различных устройств визуализации: Canfield IntelliStudio, VISI-CA (камеры высокого разрешения со стереотаксическим устройством позиционирования головки) и VECTRA-M3. Снимки были сделаны до проведения процедур (только чистое и сухое лицо). Во время фотосъемки макияж, включая основу, румяна, тени для век, губную помаду и тушь, не использовался. Три эхограммы (на посещение, на частоту сканера) двенадцати пациенток в одном центре были проанализированы с помощью программного обеспечения для анализа кожи. Данные по каждому измерению включали толщину и плотность кожи. Эти значения были усреднены в целях получения толщины и плотности кожи у индивидуальной пациентки в каждой временной точке. После этого результаты измерений толщины и плотности кожи в подгруппе из двенадцати пациенток были объединены для определения среднего эффекта процедуры на плотность и толщину кожи по каждому сканеру. Образцы ткани кожи были помещены в 10% буферный формалин, залиты парафином и разделены на срезы размером 5 микрон. На срезе каждого исследуемого образца ткани была выполнена окраска трихромом по Массону для визуализации коллагена и окраска по Верхеффу для визуализации волокон эластина. Приготовленные слайды изучались под утвержденным Экспертным советом организации инвертированным микроскопом Leica-DM, оснащенный камерой Nikon (камера видимого света DS-Fi2). Пакет программ для визуализации NIS Imaging Suite использовался для формирования сложного изображения всего среза, который затем был оценен визуально для определения увеличенной окраски выбранных белков/волокон.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Клинические наблюдения

По 0-3-балльной шкале оценки было зарегистрировано повышение эластичности кожи на 35% ( $P < 0,0001$ ), уменьшение тонких/глубоких морщин на 35% ( $P < 0,0053$ ) и снижение степени тяжести общего фотоповреждения на 33%. Отек не наблюдался. Дополнительно отмечалось статистически значимое уменьшение фоновой зритемы ( $P = 0,0109$ ) у некоторых пациенток. По результатам экспертной оценки фотоснимков слепым методом, незначительное улучшение состояния кожи наблюдалось у 79%

пациенток в каждой из трех категорий (тонкие/глубокие морщины, потеря эластичности кожи и общая текстура кожи). У 92% пациенток отмечено минимальное или незначительное улучшение эластичности кожи через три месяца после проведения процедур (Рис. 1). Среднее улучшение за период от одного до трех месяцев достигло статистической значимости (определенной с помощью двустороннего парного Т-критерия Стьюдента) при уменьшении тонких/глубоких морщин на 38% ( $P = 0,0011$ ), повышении эластичности кожи на 64% ( $P = 0,0003$ ) и улучшении общей текстуры кожи на 50% ( $P = 0,0011$ ).

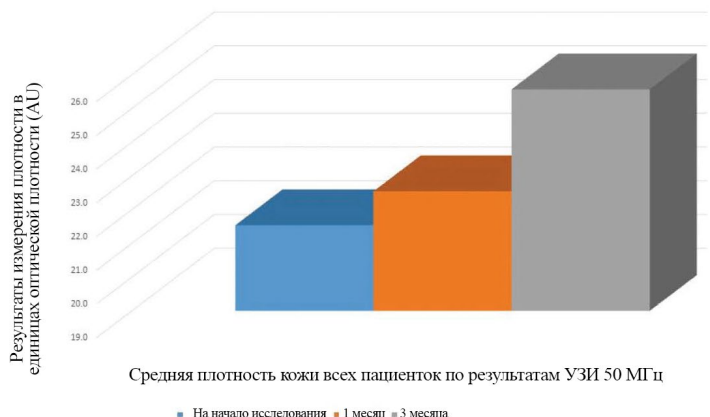
### УЗИ

Эхограммы, полученные с помощью аппарата УЗИ с частотой 50 МГц, показали среднее увеличение плотности кожи на 19% через три месяца (Рис. 2) и статистически значимое линейное увеличение плотности кожи на протяжении всего исследования ( $P < 0,01$ ;  $R^2 = 0,2645$ ,  $P = 0,0014$ , соответственно). Эти значения были рассчитаны с помощью двустороннего однофакторного дисперсионного анализа с применением к полученным результатам критерия множественного сравнения Даннета и критерия линейного тренда.

### Гистологическая визуализация

Гистологическое исследование четырех образцов ткани кожи показало значительное увеличение объема коллагена и волокон эластина в дерме у двух пациенток из четырех.

**РИСУНОК 2.** Средние показатели плотности кожи в нижней части щеки у всех пациенток во всех временных точках, определенные с помощью УЗИ частотой 50 МГц. Наблюдалось увеличение плотности кожи на 19%.

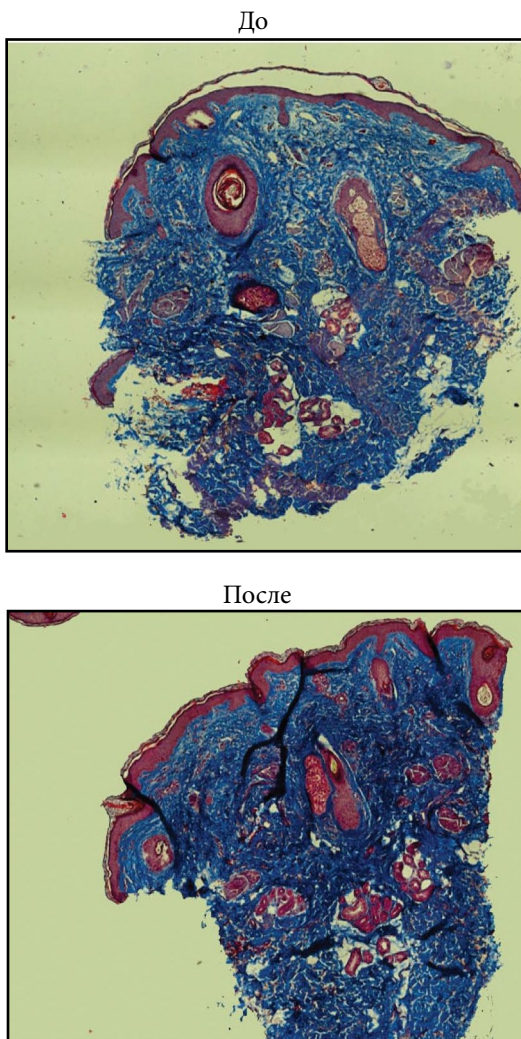


### Гистологическая визуализация

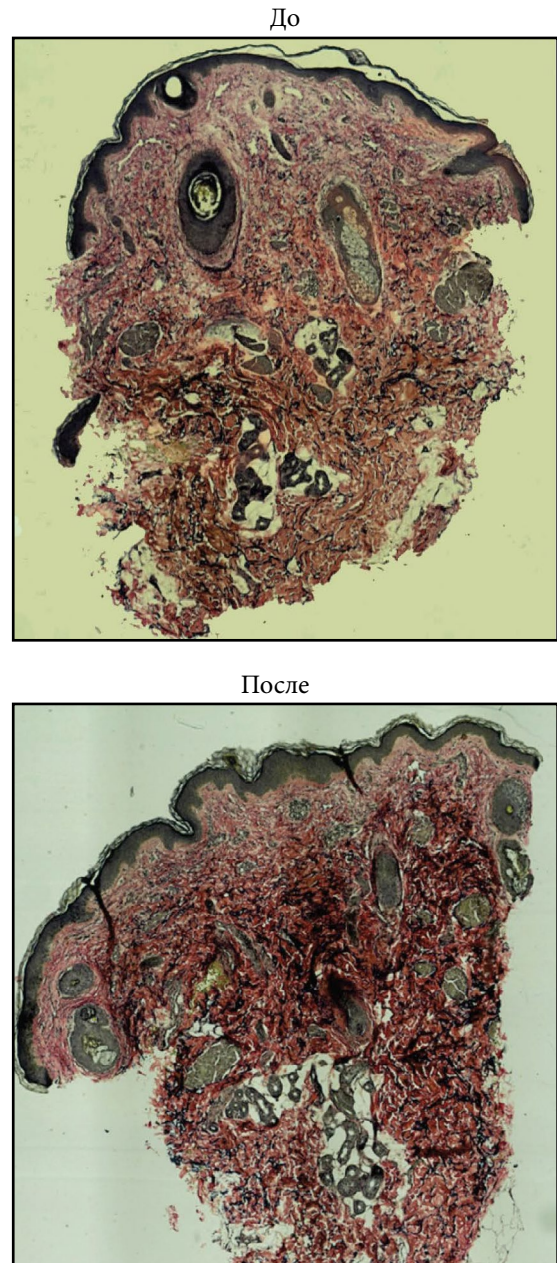
Гистологическое исследование четырех образцов ткани кожи показало значительное увеличение объема коллагена и волокон эластина в дерме у двух пациенток из четырех.

Снимки всех слоев кожи двух пациенток представлены ниже (Рис. 3а, б и 4а, б). Клинические снимки кожи этих же пациенток демонстрируют значительное клиническое улучшение, соответствующее результатам гистологического исследования (Рис. 5 и 6). У других двух пациенток изменения в биопсии и на клинической шкале были минимальными. Результаты гистологического анализа хорошо коррелируют с клиническим ответом соответствующих пациенток (выраженное улучшение у двух пациенток с видимым отложением коллагена и эластина и минимальное улучшение у остальных). Четко продемонстрирована подтяжка по линии челюсти, под подбородком и области шеи (Рис. 7).

**РИСУНОК 3а.** Окраска по Массону образца ткани одной пациентки демонстрирует увеличение объема коллагена (синий) через три месяца после процедуры.

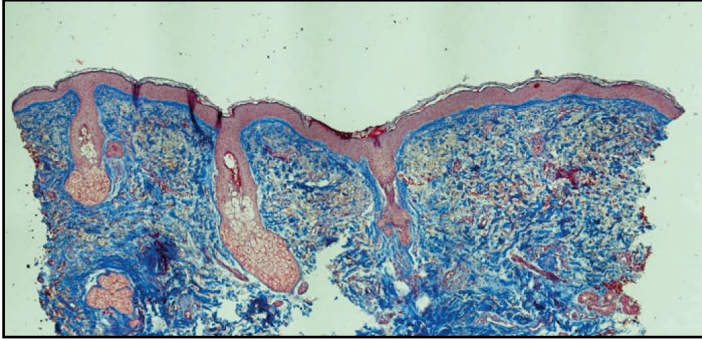


**РИСУНОК 3б.** Окраска по Верхеффу образца ткани одной пациентки демонстрирует увеличение количества волокон эластина (черный), с более равномерным рисунком и распределением через три месяца.



**РИСУНОК 4а.** Окраска по Массону образца ткани одной пациентки демонстрирует увеличение объема коллагена (синий) через три месяца после процедуры.

До

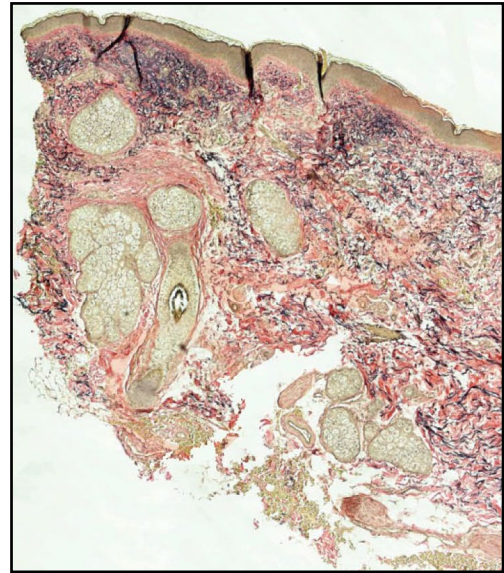


После

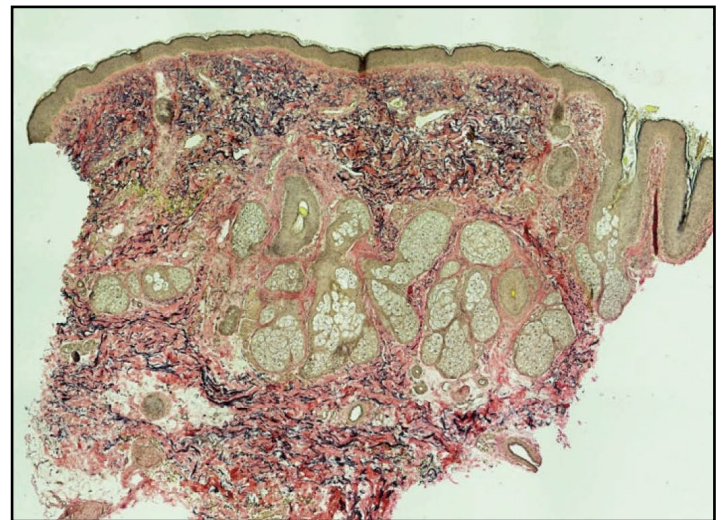


**РИСУНОК 4б.** Окраска по Верхеффу образца ткани одной пациентки демонстрирует увеличение количества волокон эластина (черный), с более равномерным рисунком и распределением через три месяца.

До



После



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование демонстрирует, что новый монополярный радиочастотный аппарат с повышенной плотностью потока и постоянным мониторингом сопротивления кожи при использовании с новым протоколом двухэтапной терапии позволяет получить измеряемые клинические преимущества. Данные подтверждают предыдущие отчеты, в которых указано, что измеримые преимущества могут быть получены путем поддержания более низкой температуры кожи при продлении времени терапии. Таким образом, клинические результаты можно получить с помощью безболезненной процедуры и без потери времени. Данные исследования указывают на увеличение общей плотности кожи, отложения/формирования коллагена и эластина, уменьшение тонких/глубоких морщин, а также улучшение общей текстуры кожи у большинства пациенток. Также отмечено неожиданное уменьшение фоновой эритемы у многих пациенток, механизм которого неизвестен. Анализ данных также продемонстрировал другие аспекты, которые требуют дальнейшего исследования и обсуждения. Прежде всего, существуют различия между результатами пациенток. Все они проходили терапию с использованием одного и того же стандартизованного протокола, при котором время воздействия на ткани было одинаковым для каждой пациентки. Мы предполагаем, что причина различия результатов может быть связана с широким возрастным диапазоном пациенток, а также с индивидуальной переносимостью высоких температур.

В то время как время воздействия на ткани было стандартизованным, количество энергии определялось на основе реакции тканей, а также чувствительности к высокой температуре, заявленной пациентками. Индивидуальные различия могут быть учтены в будущих исследованиях с использованием более строгих критериев отбора. Для настоящего исследования пациентки были выбраны из большого круга потенциальных кандидатов, так как исследование разрабатывалось с целью имитации широкого клинического применения, а не выборочного лечения пациенток, которые бы хорошо реагировали на терапию. Также следует отметить, что у некоторых пациенток наблюдались ранние результаты (один месяц) и отсутствие ожидаемых улучшений через три месяца; причина этого на данный момент не известна. Кроме того, необходимо провести дальнейшие исследования для изучения продолжительности сохранения полученных результатов. Было бы полезно осуществить наблюдение за пациентами на протяжении шести меся-

цев или дольше в целях определения необходимости в проведении повторных процедур, что обычно связано с данными типами терапии, или дополнительных преимуществ, которым обладает данный аппарат, позволяя сохранить эффект в течение длительного времени.

**РИСУНОК 5.** Фото пациентки на начало исследования и через три месяца после двух процедур радиочастотного лифтинга



**РИСУНОК 6.** Фото пациентки на начало исследования и через три месяца после двух процедур радиочастотного лифтинга



**РИСУНОК 7.** Фото пациентки на начало исследования и через три месяца после двух процедур радиочастотного лифтинга



## БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Роберту А. Фрейзеру (Robert A. Frazier), врачу-ассистенту Dominion Pathology Laboratories, Норфолк, Вирджиния, за обработку гистологических образцов.

## РАСКРЫТИЕ ИНФОРМАЦИИ

Д-р Роберт Вейсс (Robert Weiss) и д-р Маргарет Вейсс (Margaret Weiss) получили гонорары, исследовательские гранты и оборудование для выступления с докладами и проведения научно-исследовательской работы для компании BTL. Особые условия и денежные вознаграждения от компании BTL не предоставлялись. Д-р Дэвид МакДэниел (David McDaniel) получил финансовую поддержку для проведения научно-исследовательской работы и участия в медицинском консультативном совете от компании BTL, а также оборудование и техническую помощь инженерно-технической группы компании BTL в Праге. Акции, капитал или авторские гонорары не предоставлялись.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Coleman S. R., Grover R., Coleman S. The Anatomy of the Aging Face: Volume Loss and Changes in 3-Dimensional Topography. *Aesthetic Surgery Journal* 2006; 26; S4-S9.
2. Gold, MH. The Increasing Use of Nonablative Radiofrequency in the Rejuvenation of the Skin. *Expert Rev Dermatol.* 2011;6(2);139-143.
3. Belenky I., Margulis A., Elman M., Bar-Yosef U., Paun S. D. Exploring Channeling Optimized Radiofrequency Energy: a Review of Radiofrequency History and Applications in Esthetic Fields. *Adv Ther.* 2012; 29(3); 249-266.
4. Fritz M., Counters J. T., Zelickson B. D. Radiofrequency treatment for middle and lower face laxity. *Archives of facial plastic surgery.* 2004 Nov-Dec; 6(6): 370-3. PubMed PMID: 15545529.
5. Kist D., Burns A. J., Sanner R., Counters J., Zelickson B. Ultrastructural evaluation of multiple pass low energy versus single pass high energy radio-frequency treatment. *Lasers Surg Med.* 2006; 38(2): 150-4.
6. Zelickson B. D., Kist D., Bernstein E., et al. Histological and ultrastructural evaluation of the effects of a radiofrequency based non-ablative dermal remodeling device: a pilot study. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 204-9.
7. Elsaie M. L., Choudhary S., Leiva A., Nouri K. Nonablative radiofrequency for skin rejuvenation. *Dermatol Surg.* 2010; 36: 577-589.
8. Hantash B. M., Ubeid A. A., Chang H., et al. Bipolar fractional radiofrequency treatment induces neoelastogenesis and neocollagenesis. *Lasers Surg Med.* 2009; 41:1-9.

## АВТОР

**Б. н. Крис Мазур (Chris Mazur)**

Эл. почта:.....cmazur@drmcDaniel.com