ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕТИКУЛИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НОСОГУБНЫХ БОРОЗД

Габриэла ФАБРОЧИНИ
отделение клинической медицины и хирургии, секция дерматологии, Неаполитанский университет им. Фридриха II (Италия)

Катерина МАЦЦЕЛЛА
отделение клинической медицины и хирургии, секция дерматологии, Неаполитанский университет им. Фридриха II (Италия)

Фабио МОНТАНЬЯРО
отделение химических исследований, Неаполитанский университет им. Фридриха II (Италия)

Мария Пиа Де ПАДОВА
частная больница Nigrisoli (Болонья, Италия)

Сандра ЛОРЕНЦИ
отделение дерматологии, Университет Болоньи (Италия)

Аурора ТЕДЕШИ
дерматологическая клиника, Университет Катании (Италия)

Патриция ФОРДЖОНЕ
дерматологическая клиника, больница им. кардинала Аскалези (Неаполь, Италия)

Клаудиа КАПАССО
отделение клинической медицины и хирургии, секция дерматологии, Неаполитанский университет им. Фридриха II (Италия)

Сильвия ВАРИККИО
отделение современных биомедицинских исследований, секция патологии, Неаполитанский университет им. Фридриха II (Италия)

Карла ВЕЛОТТИ
отделение химической технологии, материалов и промышленного производства, Неаполитанский университет им. Фридриха II (Италия)

Роза ВИТИЕЛЛО
отделение химических исследований, Неаполитанский университет им. Фридриха II (Италия)

Дженнаро ИЛАРДИ
отделение современных биомедицинских исследований, секция патологии, Неаполитанский университет им. Фридриха II (Италия)

По данным Американской академии эстетических пластических хирургов, в США сертифицированные пластические хирурги, дерматологи и отоларингологи выполнили более 11 млн эстетических хирургических и нехирургических манипуляций на общую сумму более 12 млрд долларов. Более 7 млрд из этой суммы приходится на хирургические процедуры и более 5 млрд – на нехирургические. В 2013 году инъекции филлеров на основе гиалуроновой кислоты (ГК) выполнены более чем 1 872 170 пациентам, поскольку это самая популярная процедура.

Внеклеточный матрикс дермальной ткани представляет собой плотную сеть взаимосвязанных волокон коллагена и эластина, состоящих из протеогликанов и гликозаминогликанов, которые обладают способностью удерживать воду и придают волокнам вязкоупругие свойства [1].

В ходе естественного старения и под действием УФ-излучения из-за снижения содержания коллагена и протеогликанов, а также увеличения содержания старого и поврежденного коллагена сокращается объем внеклеточного матрикса и ухудшаются его биомеханические свойства, что приводит к сухости кожи, снижению ее эластичности и появлению морщин.

Создано несколько филлеров для увеличения объема мягких тканей, включая коррекцию носогубных [2], периоральных [3] и периорбитальных морщин [4].

Для омоложения кожи широко используются дермальные филлеры на основе гиалуроновой кислоты (ГК) [5]. ГК – гликозаминогликан, состоящий из поочередно соединенных остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина, один из основных компонентов внеклеточного матрикса, входит в состав соединительной ткани и органов высших животных [6]. Благодаря способности удерживать молекулы воды ГК повышает увлажненность внеклеточного матрикса и создает оптимальные физиологические условия для пролиферации клеток и структурной организации дермы [7].

Для производства филлеров используется ГК животного или бактериального происхождения. Лучше использовать ГК бактериального происхождения, поскольку она обладает более высокой чистотой, большей вязкостью и отличается низким риском аллергических реакций [8]. В качестве одного из надежных методов оценки эффективности новых омолаживающих препаратов на основе ГК используют анализ волокон коллагена и эластина. Показано, что добавление ретикулированной ГК (рГК) к клеточным моделям кожи приводит к растяжению фибробластов, а также увеличению синтеза коллагена I типа благодаря активизации сигнального пути трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) [9]. Кроме того, через 30 дней после инъекции ГК отмечается значительное усиление синтеза мРНК неоколлагена I типа и проколлагена I и III типов по сравнению с исходным уровнем [10].

Введение рГК пациентам старше 70 лет в кожу ягодиц стимулировало выработку коллагена I типа фибробластами [9].

Филлеры на основе ГК различаются по размеру частиц, сшивающему агенту, степени ретикуляции, соотношению ретикулированной и свободной (немодифицированной) ГК.

Цель исследования. С помощью новой системы визуализации оценить устойчивость результата, эффективность и безопасность коррекции носогубной борозды после введения ретикулированной ГК неживотного происхождения с различной молекулярной массой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемый препарат

Использовали ретикулированную ГК (25 мг/мл, 1000–2000 кДа, сила выдавливания 23 ± 3 Н, содержание 1,4-бутандиолового диглицидилового эфира (BDDE) < 0,1 ppm). Препарат выпускается под торговой маркой **Aliaxin®GP** (Global Performance/ Комплексное воздействие) компанией IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.

Клинические исследования

В данном ретроспективном наблюдательном многоцентровом исследовании участвовали дерматологи из Неаполя, Болоньи и Катании.

Пациенты

В исследовании приняли участие 25 женщин в возрасте от 40 до 60 лет (средний возраст 47,6 ± 1,3 года). Перед проведением процедур все пациентки подписали информированное согласие.

Критерии включения в исследование:

- умеренные/выраженные носогубные борозды;
- тип фотостарения III по шкале Рубина или III по шкале Глогау.

Критерии исключения: серьезные аллергии в анамнезе, такие кожные заболевания, как акне и герпес, реакция гиперчувствительности на ГК, аутоиммунные заболевания, нарушения функции печени, беременность, лактация, рак кожи в анамнезе, прием антикоагулянтов (аспирина, варфарина), применение топических стероидов, ретиноидов или препаратов против акне за 4 недели до исследования, проведение микродермабразии, химических пилингов или введение филлеров за 24 недели до исследования.

Процедуры

План исследования:

- момент времени T0 – исходное состояние, оценка и проведение процедуры;
- момент времени T1 – второй визит через 4 месяца после процедуры;
- момент времени T2 – третий визит через 6 месяцев после процедуры.

В каждую носогубную борозду вводили 0,5 мл препарата. Инъекции выполняли, используя линейную ретроградную технику. После процедуры проводили массаж места инъекции. Пациенток фотографировали до процедуры и в моменты времени T1 и T2.

Профилометрия и конфокальная микроскопия

После процедуры и в моменты времени T1 и T2 каждой пациентке делали силиконовые слепки носогубных борозд. Было получено 150 слепков – 75 с правой и 75 с левой носогубных борозд. Для оценки шероховатости и морфологии поверхности борозд использовали конфокальную микроскопию. Для анализа выбирали определенный участок реплики. Все изображения получены при следующих условиях:

- увеличение – 5x;
- числовая апертура – 0,15;
- поле зрения объектива – 2550 x 1910 мкм;
- оптическое разрешение (x, y) – 0,94 мкм.

Для каждого изображения получали профиль шероховатости и вычисляли среднее арифметическое значение шероховатости (Ra).

Ra – среднее арифметическое абсолютных значений изменения профиля в пределах длины основания (L) (рис. 1). Полученные данные использовали для оценки шероховатости поверхности кожи в области носогубных борозд сразу после процедуры и в моменты времени T1 и T2 (рис. 2, 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациенток отмечалось улучшение, хорошо заметное при сравнении фотографий, сделанных до и сразу после введения исследуемого препарата. Кроме того, на фотографиях, выполненных во время следующих визитов, видно, что результат коррекции носогубных борозд сохраняется даже через 6 месяцев после процедуры (рис. 4, 5).

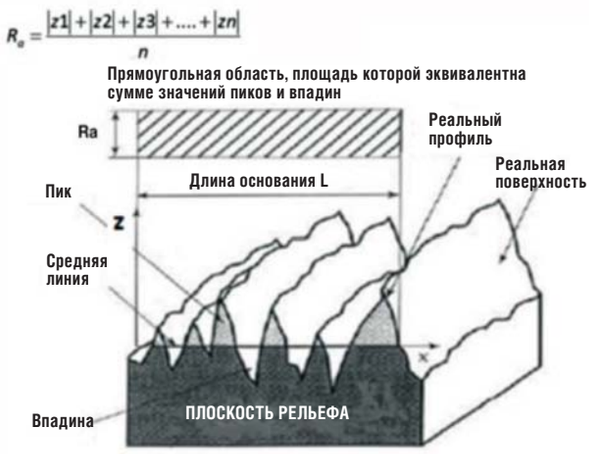

РИС. 1. *Ra – среднее арифметическое абсолютных значений изменения профиля в пределах длины основания (L)*

Объединив профилометрию и конфокальную микроскопию, мы получили метод объективной оценки устойчивости результата: Ra правой борозды в момент времени T2 уменьшилось на 50% по сравнению с T0 и на 40% – по сравнению с T1; Ra левой борозды в T2 уменьшилось на 45% по сравнению с T0 и на 35% – по сравнению с T1. Согласно оценке по шкале GAIS, в момент времени T1 у 80% пациенток отмечалось выраженное улучшение, сохранявшееся до момента времени T2.

Сразу после процедуры все пациентки были удовлетворены результатом. В течение периода наблюдения не отмечалось никаких побочных эффектов, кроме незначительных реакций (болезненность, ощущение тепла, покраснение в месте инъекции), указанных в инструкции по применению препарата. ▷

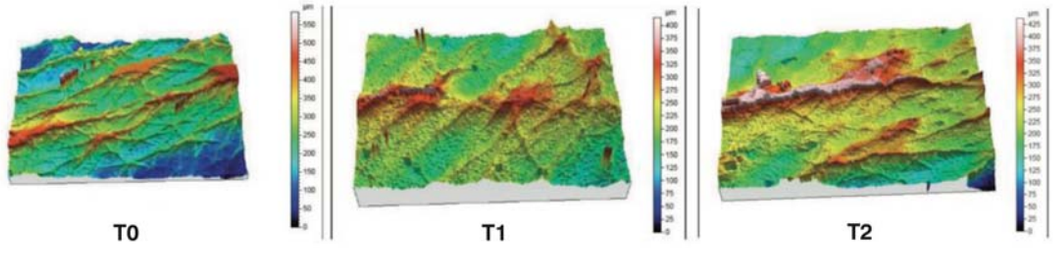

РИС. 2. *Пациентка X: 3D-изображение поверхности носогубной борозды, полученное с помощью конфокальной микроскопии*

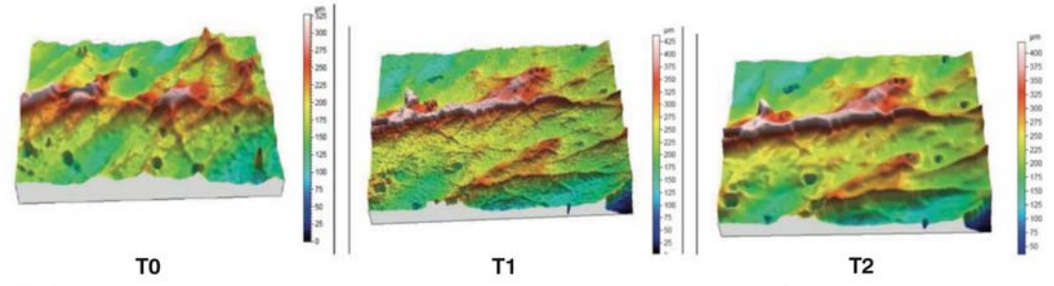

РИС. 3. *Пациентка Y: 3D-изображение поверхности носогубной борозды, полученное с помощью конфокальной микроскопии*

РИС. 4. *Пациентка X: до процедуры (a); сразу после инъекции (T0) (b); через 4 месяца после процедуры (T1) (c); через 6 месяцев после процедуры (T2) (d)*

РИС. 5. *Пациентка Y: до процедуры (a); сразу после инъекции (T0) (b); через 4 месяца после процедуры (T1) (c); через 6 месяцев после процедуры (T2) (d)*

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании силиконовые слепки кожи носогубных борозд получали сразу после инъекции ретикулированной ГК неживотного происхождения с различной молекулярной массой и в моменты времени T1 и T2.

Обычно изображение реплики получают с помощью фотоаппарата, подключенного к стереомикроскопу, а для оценки рельефа поверхности кожи и его изменений после введения филлера используют морфометрические методы. Затем для анализа изображения реплик применяют преобразование Фурье, которое позволяет объективно и воспроизводимо выразить степень шероховатости поверхности кожи математическими параметрами. Кроме того, преобразование Фурье (сопоставление двух переменных функций) изображения поверхности кожи оценивается по средним значениям серого цвета, полученным вдоль осей X и Y: эти средние значения рассчитываются из дескрипторов параметров. Этот метод использовался в ряде исследований долговечности и безопасности филлеров.

Результаты данного исследования показали эффективность и безопасность тестируемого препарата при коррекции носогубных борозд и сохранение достигнутого результата в течение 6 месяцев.

В ходе исследования для анализа кожных реплик впервые объединили метод профилометрии и конфокальную микроскопию. Данные, полученные при конфокальной профилометрии, воспроизводимы и сопоставимы с результатами применения стандартных методов. Этот новый неинвазивный метод можно использовать в качестве ориентира при выборе филлера, оптимально соответствующего проблемам и ожиданиям пациента. Кроме того, новый подход мог бы оказаться полезным при оценке эффективности наиболее часто используемых препаратов.

Целесообразно проведение подобных исследований практикующими врачами эстетической медицины для разработки соответствующих рекомендаций, которые позволят гарантировать безопасность процедур и сокращение риска побочных эффектов, а также удовлетворенность пациентов результатом. **LNE**

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Nemoto T., Kubota R., Murasawa Y., Isogai Z. Viscoelastic properties of the human dermis and other connective tissues and its relevance to tissue aging and aging-related disease, viscoelasticity from theory to biological applications. In: De Vicente J, editor. ISBN: 978–953-51- 0841–2, In Tech. doi:10.5772/50146.2012.

2. Sood V., Nanda S. Patient satisfaction with hyaluronic acid fillers for improvement of the nasolabial folds in type N & V skin. J Maxillofac Oral Surg. 2012, 11(1), pp. 78–81.

3. Cartier H., Trevidic P., Rzany B. et al. Perioral rejuvenation with a range of customized hyaluronic acid fillers: efficacy and safety over six months with a specific focus on the lips. J Drug Dermatol. 2012,11 (1 Suppl), pp. 17–26.

4. Goldberg RA., Fiaschetti D. Filling the periorbital hollows with hyaluronic acid gel: initial experience with 244 injections. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2006, 22(5), pp. 335–341; discussion 341–333.

5. Beasley KL., Weiss MA., Weiss RA. Hyaluronic acid fillers: a comprehensive review. Facial Plast Surg. 2009, 250, pp. 86–94.

6. Prestwich GD., Marecak DM., Marecek JF. et al. Controlled chemical modification of hyaluronic acid: synthesis, applications, and biodegradation of hydrazide derivatives. J Control Release: Off J Control Release Soc. 1998, 53(1–3), pp. 93–103.

7. Redbord KP., Busso M., Hanke CW. Soft tissue augmentation with hyaluronic add and calcium hydroxyl apatite fillers. Dermatol Ther. 2011, 24(1), pp. 71–81.

8. Iannitti T., Bingol AO., Rottigni V., Palmieri B. Biocompatibility and rheological properties of a new highly viscoelastic hyaluronic acid in a rat model for biomaterial implants and first-in-man clinical investigation in aesthetic and restorative medicine. Int J Pharm. 2013, 456(2), pp. 583–592.

9. Quan T., Wang F., Shao Y. et al. Enhancing structural support of the dermal microenvironment activates fibroblasts, endothelial cells, and keratinocytes in aged human shin in vivo. J Investig Dermatol. 2013, 133(3), pp. 658–667.

10. Turlier V., Delalleau A., Casas C. et al. Association between collagen production and mechanical sketching in dermal extracellular matrix: In vivo effect of crosslinked hyaluronic acid filler. A randomised, placebo-controlled study. J Dermatol Sci. 2013, 69(3), pp. 187–194.

11. Fabbrocini G., De Padova MP., De Vita V. et al. Periorbital wrinkles treatment using collagen induction therapy. Surgical & Cosmetic Dermatology 2009. Printed ISSN: 1984–5510 Electronic ISSN: 1984–8773.

12. Narins RS., Coleman WP., Donofrio LM. et al. Improvement in nasolabial folds with a hyaluronic acid filler using a cohesive polydensified matrix technology: results from an 18-month open-label extension trial. Dermatol Surg. 2010, 36, pp. 1800–1808.