ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИБРИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ ГИАЛУРОНАНА С ВЫСОКОЙ И НИЗКОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССОЙ (PROFHILO®) ДЛЯ ОМОЛОЖЕНИЯ МОНГОЛОИДНОГО ЛИЦА

Сатардинова Эльмира Евгеньевна

к.м.н., невролог, врач-косметолог, доцент кафедры рефлексотерапии и косметологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, руководитель Центра ботулинотерапии КДЦ ИГМАПО, генеральный директор компании «САТЭЛЬ Плюс», главный врач Центра эстетической медицины «САТЭЛЬ», сертифицированный тренер по инъекционным методикам, Иркутск

Хроностарение характеризуется множеством метаболических изменений, происходящих в коже [1]. Одно из известных его проявлений – дряблость кожи вследствие снижения синтеза коллагена и эластина и инволюционных процессов во внеклеточном матриксе, включающих сокращение синтеза гиалуроновой кислоты (ГК) [2].

Гиалуроновая кислота – гликозаминогликан, присутствующий в эпителиальной и соединительной тканях и являющийся главным компонентом внеклеточного матрикса. ГК обеспечивает увлажненность ткани, придает ей вязкоупругие свойства, защищает от оксидативного стресса и, что особенно важно, обладает репаративным действием [3–7]. Регенеративное действие ГК обусловлено ее противовоспалительными и биостимулирующими свойствами, способствующими пролиферации фибробластов и активизации синтеза коллагена [8–10]. Благодаря упомянутым характеристикам ГК широко используется в эстетической медицине для коррекции дефектов мягких тканей [11].

Однако после введения в дерму нативная ГК быстро разрушается гиалуронидазой, что делает ее неспособной поддерживать средне- и долгосрочные результаты [12]. Отсюда следует необходимость в химической стабилизации ГК посредством перекрестного сшивания – процесса, способствующего стабильности, пластичности и прочности молекулы, но одновременно (и это главный недостаток) нарушающего ее естественную структуру [13].

Избежать этой проблемы позволяет препарат Profhilo, созданный в 2015 г. компанией IBSA Pharmaceuticals. Благодаря инновационному процессу термальной обработки были получены стабильные гибридные комплексы ГК без необходимости использования BDDE или других химических агентов [14]. Препарат содержит смесь 32 мг ГК высокой (110–1400 кДа) и 32 мг ГК низкой (80–110 кДа) молекулярных масс. ГК стабилизирована в ходе нагревания до высоких температур и последующего охлаждения. К уникальным особенностям Profhilo относится высокая концентрация ГК, легкость введения, низкая вязкость, оптимальная встраиваемость в ткань, низкая воспалительная реакция и длительность результата, сравнимая с длительностью эффекта слабо ретикулированного геля [6, 14–16].

Эффективность Profhilo доказана в исследованиях *in vitro*, в ходе которых наблюдалось улучшение репарации ткани [6], модификация внеклеточной среды, влияние препарата на стволовые клетки жировой ткани, синтез волокон коллагена и эластина и поддержание оптимальных условий для жизнедеятельности фибробластов, кератиноцитов и адипоцитов [16]. В эстетической медицине Profhilo применяется для ремоделирования ткани и коррекции атонии кожи лица, шеи и тела. Эффективность препарата показана в ходе четырех

независимых исследований *in vivo* на 120 пациентах [17–20]. Кроме того, специалистами компании IBSA разработана техника биоэстетических точек (БЭТ), предназначенная специально для введения Profhilo при ремоделировании ткани скуловой и подскуловой областей [17–20]. Техника заключается в введении по 0,2 мл препарата (болюсно, поверхностно подкожно) в каждую из пяти точек, расположенных на обеих половинах лица в анатомически восприимчивых участках, лишенных крупных сосудов и ветвей нервов [21]. Техника БЭТ позволяет достичь удовлетворительных результатов всего за две процедуры, выполненные с интервалом четыре недели [22].

Причиной для данного исследования послужил ранее опубликованный клинический опыт эффективного применения Profhilo при ремоделировании ткани. Настоящая работа касается представителей субэтнической популяции Восточно-Центральной Европы, которые обладают характерными монголоидными чертами.

Восточное лицо по сравнению с европейским более широкое, круглой или квадратной формы, с уплощенным профилем, более низким лбом, широкими переносицей и крыльями носа. Глаза имеют характерную миндалевидную форму, с удлиненной глазной щелью, более полными верхними веками и отсутствием субтарзальной складки (так называемое одиночное веко). Согласно гистологическим данным, при формировании одиночного века слияние апоневроза мышцы, поднимающей верхнее веко, с орбитальной септой происходит ближе к краю века, чем у европейцев, препятствуя проникновению волокон апоневроза леватора, ответственного за формирование двойной складки века, в подкожные ткани [23]. Монголоидные губы более полные и выступающие, а подбородок более уплощенный, чем у европейцев. Форма черепа напоминает прямоугольную по сравнению с трапециевидным европейским черепом. Мимические и жевательные мышцы активны и хорошо развиты. Установлено, что благодаря характерным анатомическим особенностям скуловой области и скуловой мышцы у монголоидов, предотвращается птоз мягких тканей, что способствует омолаживающему эффекту в средней трети лица [24, 25].

Несмотря на многочисленность рассматриваемой популяции, исследований по оценке старения кожи лица у представителей Азии немного. В одной из таких работ особое внимание уделяется повышенной трансэпидермальной потере влаги (TEWL), отмечается нарушение барьерной функции рогового слоя и уменьшение содержания себума в связи с эстрогензависимым снижением активности сальных желез [26].

Материалы и методы

Основываясь на этих наблюдениях, мы исследовали эффективность Profhilo при омоложении кожи лица у 10 пациентов (у 9 женщин и одного мужчины) восточной внешности в возрасте от 26 до 62 лет (средний возраст 44 года). В исследование были включены пациенты, соответствующие следующим критериям:

– отсутствие любых омолаживающих процедур за последние 6 месяцев;

– относительно нормальное общее состояние здоровья;

– отсутствие беременности/лактации;

– отсутствие предрасположенности к келоидным рубцам.

Сравнительный анализ проводили между группой 1, состоящей из пяти пациентов, которым Profhilo вводили в технике БЭТ, и группой 2, пяти участникам которой выполняли «разбросанные» подкожные инъекции Profhilo. Пациентам обеих групп были проведены две процедуры с интервалом четыре недели, препарат вводили в правую и левую скуловые/подскуловые области. Эффективность препарата оценивали до и после процедур. Сравнение выполняли с помощью фотографий и диагностических систем Soft Plus и Antera 3D.

Систему Soft Plus (Callegari, Италия) использовали для определения влажности (измерение электрической емкости), эластичности (измерение деформации кожи под действием вакуума) кожи и количества меланина (фотометрия с излучением двух длин волн) в трех точках на правой стороне лица: в центре лба, у внешнего уголка глаза (на 1 см выше скуловой дуги и на 2 см латеральнее внешнего кантуса) и на щеке

Рис. 1. Пример визуального сравнения до и после процедуры (препарат введен пациентке в технике БЭТ): до процедуры (А–В), после процедуры (Г–Е)

(на 2 см латеральнее губной комиссуры) [27].

Диагностическую камеру Antera 3D (Miravex, Ирландия) использовали для объемного топографического и хромофорного анализа: определение общего размера морщин, среднего значения шероховатости текстуры кожи и интенсивности гиперпигментации. Оценивали три участка на правой стороне лица: область глабеллы, внешний уголок глаза и участок щеки около губной комиссуры [28].

Статистический анализ сравнения групп 1 и 2 выполняли с использованием углового преобразования Фишера (по методу ϕ). Метод ϕ оценивает статистическую значимость различия между процентным соотношением в двух выборках согласно нулевой гипотезе (H0), которая гласит: процент людей с исследуемым эффектом в выборке 1 не больше, чем в выборке 2.

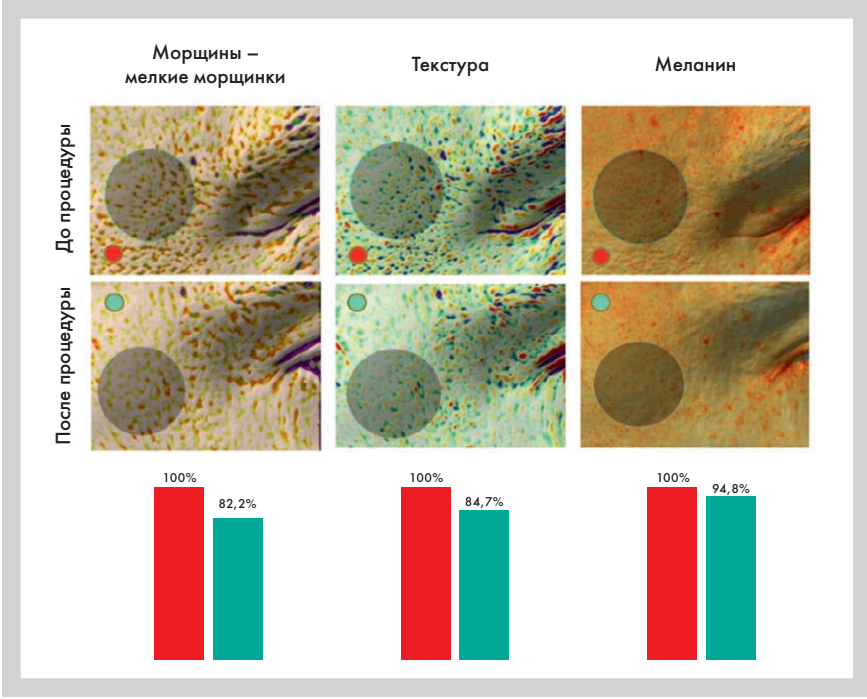

Рис. 2. Пример топографического анализа с помощью системы Antera 3D (препарат введен в технике БЭТ)

Результаты

Визуальное сравнение до и после завершения процедур показало явное улучшение морщин и мелких морщинок, восстановление сияния и тонуса кожи **(рис. 1)**.

При оценке с помощью системы Soft Plus отмечалось статистически значимое (P = 0,008) повышение увлажненности кожи при среднем увеличении 12,13 u.c. В отношении эластичности кожи и содержания меланина также наблюдалось среднее улучшение 0,59 u.c. и 2,7 u.c. соответственно, хотя и было статистически незначимым (значение P составило 0,28 и 0,15, соответственно).

Данные, полученные с помощью камеры Antera 3D, свидетельствуют о явном улучшении топографических характеристик кожи **(рис. 2)**. Было показано статистически значимое (P = 0,01) сокращение общего размера морщин в среднем на 8,5%. Также отмечались положительные изменения текстуры кожи со средним снижением шероховатости на 9,2% (P = 0,002). Интенсивность гиперпигментации снизилась в среднем на 4,5% (P = 0,01).

Две пациентки с дерматологическими заболеваниями сообщили об улучшении состояния после процедуры.

Пациентка А (женщина 26 лет), страдающая периодическими обострениями акне, после второй процедуры сообщила о значительном уменьшении высыпаний и общем снижении интенсивности гиперпигментации постакне.

Пациентка Б (женщина 36 лет), в зимнее время страдающая от таких проявлений атопического дерматита, как покраснение и шелушение кожи, после первой процедуры отметила значительные улучшения, а после второй сообщила о полном прекращении шелушения.

Что касается техники инъекции, то при сравнении пациентов группы 1, которым препарат вводили в технике БЭТ, и группы 2, которым выполняли «разбросанные» подкожные инъекции, значительной разницы с точки зрения эффективности препарата не выявлено.

Обсуждение

Старение кожи лица является результатом постепенных изменений мягких тканей и глубоких структур и приводит к ухудшению текстуры кожи и уменьшению объемов [1, 2].

Такие изменения, как снижение эластичности и ослабление кожи, связанные с сокращением синтеза эластина, коллагена и гиалуроновой кислоты, сильно влияют на внешний вид, вызывая образование поверхностных морщин и нарушение 3D-топографии. В последние годы отмечается устойчивое повышение спроса на малоинвазивные методы омоложения лица [1, 2].

К причинам, по которым малоинвазивный подход стал настолько привлекательным, относятся мгновенный эстетический эффект и короткий период восстановления. Profhilo – эксклюзивный препарат для биоремоделирования, созданный компанией IBSA Pharmaceuticals для восстановления объема мягких тканей и повышения эластичности кожи. Стабильные гибридные комплексы гиалуроновой кислоты в составе Profhilo стимулируют выработку коллагена и эластина, значительно сокращая морщины и мелкие морщинки, повышая тонус и увлажненность кожи лица. В четырех опубликованных независимых клинических исследованиях оценивалась эффективность и переносимость Profhilo при введении 120 пациентам. Согласно показателям стандартных оценочных шкал (WSRS, FVLS и шкалы Бигли–Гибсона) были получены удовлетворительные результаты в отношении увлажненности, эластичности кожи, трансэпидермальной потери влаги (TEWL), степени

удовлетворенности врача и пациента. Отмечалось отсутствие побочных эффектов [17–21].

Основываясь на успешном применении Profhilo у европейцев, целью настоящей работы была оценка эффективности препарата у субэтнической группы Восточно-Центральной Европы, представителям которой присущи монголоидные особенности. В ходе исследования 10 пациентам (9 женщинам и одному мужчине) подкожно вводили 2,0 мл Profhilo для омоложения кожи лица. При сравнении фотографий до и после процедур отмечалось выравнивание текстуры, восстановление сияния кожи, улучшение состояния морщин и мелких морщинок. Количественный анализ и топографические измерения показали значительное увеличение увлажненности кожи, незначительное повышение эластичности кожи, сокращение гиперпигментации, а также подтвердили улучшение текстуры кожи и снижение выраженности морщин. Кроме того, у двух пациенток с дерматологическими заболеваниями (акне и атопический дерматит) после процедур отмечалась ремиссия.

Полученные результаты подтверждают данные исследований *in vitro*, показавших, что Profhilo способствует повышению содержания коллагена в фибробластах и кератиноцитах и эластина во внеклеточном матриксе, а также улучшению дифференциации и пролиферации стволовых клеток жировой ткани (ASC), что приводит к превосходному регенеративному эффекту.

И в заключение

Данная работа подтверждает, что Profhilo является уникальным препаратом, обладающим мощным потенциалом, а его инъекции – эффективным и хорошо переносимым малоинвазивным методом биоремоделирования кожи у пациентов различной этнической принадлежности. ■

ЛИТЕРАТУРА

[1] *Terranova F. Fisiopatologia dell'idratazione cutanea. Tecniche Nuove; 2006.*

[2] *Uitto J. The role of elastin and collagen in cutaneous aging: intrinsic aging versus photoexposure. J Drugs Dermatol 2008; 7(Suppl): s12–16.*

[3] *Prost-Squarcioni C., Fraitag S., Heller M., Boehm N. Functional histology of dermis. Ann Dermatol Venereol 2008; 135: 1S5-20.*

[4] *Smallwood R. Computational modeling of epithelial tissues. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med 2009; 1: 191–201.*

[5] *Hiramoto K., Kobayashi H., Yamate Y., Ishii M., Sato E.F. Intercellular pathway through hyaluronic acid in UVB-induced inflammation. Exp Dermatol 2012; 21: 911–914.*

[6] *D'Agostino A., Stellavato A., Busico T., Papa A., Tirino V., Papaccio G., et al. In vitro analysis of the effects on wound healing of high- and low-molecular weight chains of hyaluronan and their hybrid H-HA/L-HA complexes. BMC Cell Biol 2015; 16: 19.*

[7] *Dicker K.T., Gurski L.A., Pradhan-Bhatt S., Witt R.L., Farach-Carson M.C., Jia X. Hyaluronan: a simple polysaccharide with diverse biological functions. Acta Biomater 2014; 10: 1558–1570.*

[8] *Vigetti D., Karousou E., Viola M., Deleonibus S., De Luca G., Passi A. Hyaluronan: biosynthesis and signaling. Biochim Biophys Acta 2014; 1840: 2452–2459.*

[9] *Moreno A., Martínez A., Olmedillas S., Bello S., de Miguel F. Hyaluronic acid effect on adipose-derived stem cells. Biological in vitro evaluation. Rev Esp Cir Ortop Traumatol 2015; 59: 215–221.*

[10] *Tedeschi A., Lacarrubba F., Micali G. Mesotherapy with an Intradermal Hyaluronic Acid Formulation for Skin Rejuvenation: An Intrapatient, Placebo-Controlled, Long-Term Trial Using High-Frequency Ultrasound. Aesthetic Plast Surg 2015; 39: 129–133.*

[11] *Stern R., Maibach H.I. Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation. Clin Dermatol 2008; 26: 106–22.*

[12] *Tammi R., Agren U.M., Tuhkanen A.L., Tammi M. Hyaluronan metabolism in skin. Prog Histochem Cytochem 1994; 29: 1–81.*

[13] *Alessandrini A., Di Bartolo C., Pavesio A., Pressato D. ACP gel: a new hyaluronic acid-based injectable for facial rejuvenation. Preclinical data in a rabbit model. Plast Reconstr Surg 2006; 118: 341–346.*

[14] *Profhilo®. Patient Information Leaflet.*

[15] *Sundaram H., et al. Poster Presentation, American Society for Dermatologic Surgery (ASDS) Annual Meeting 2016, November 10–13, New Orleans, LA.*

[16] *Stellavato A., Corsuto L., D'Agostino A., La Gatta A., Diana P., Bernini P., et al. Hyaluronan Hybrid Cooperative Complexes as a Novel Frontier for Cellular Bioprocesses Re-Activation. PLoS One 2016; 11:e0163510.*

[17] *Sparavigna A., Tenconi B. Efficacy and tolerance of an injectable medical device containing stable hybrid cooperative complexes of high and low-molecular-weight hyaluronic acid: a monocentric 16 weeks open-label evaluation. Clin CosmetInvestig Dermatol 2016; 9: 297–305.*

[18] *Laurino C., Palmieri B., Coacci A. Efficacy, safety, and tolerance of a new injection technique for high- and low-molecular-weight hyaluronic acid hybrid complexes. Eplasty 2015; 15:e46.*

[19] *Rodríguez Abascal M., Saldana Fernandez M. Bio-remodelación facial mediante inyección intradérmica de un complejo híbrido estabilizado de ácido hialurónico de alto y bajo peso molecular: estudio prospectivo en 30 pacientes. Eur Aesth Plast Surg J 2015; 5: 124–131.*

[20] *Beatini A., Schiraldi C., Sparavigna A. Hyaluronic acid hybrid cooperative complexes and the BAP (Bio Aesthetic Points) technique: the new edge in biorejuvenation. Aesthetic Medicine 2016; 2: 45–51.*

[21] *Pomahac B., Lengele B., Ridgway E.B., Matros E., Andrews B.T., Cooper J.S., et al. Vascular considerations in composite midfacial allotransplantation. Plast Reconstr Surg 2010; 125: 517–522.*

[22] *Agolli E. et al. Hybrid cooperative complexes of high and low molecular weight hyaluronans (Profhilo®): review of the literature and presentation of the Vision HA project. Esperienze Dermatologiche 2018 March; 20(1): 5–14.*

[23] *Blake C.R., Lai W.W., Edward D.P. Racial and Ethnic Differences in Ocular Anatomy. International Ophthalmology Clinics 2003; 42(3): 9–25.*

[24] *Zufferey J.A. Is the malaris muscle the anti-aging missing link of the midface? Eur J Plast Surg. 2013 Jun; 36(6): 345–352.*

[25] *Coleman S.R., Grover R. The Anatomy of the Aging Face: Volume Loss and Changes in 3-Dimensional Topography. Surgery Journal 2006; 26(S1): S4–S9.*

[26] *Galzote et al. Characterization of facial skin of various Asian populations through visual and non-invasive instrumental evaluations: influence of age and skincare habits. Skin Research and Technology 2013; 19: 454–465.*

[27] *Callegari Soft Plus catalogue 2008.*

[28] *Miravex Antera 3D macrophotography camera catalogue.*