ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Габриэль СИКЬЕ-ДАМЕТО (Gabriel SIQUIER-DAMETO)
доктор медицины, клиника Dameto Clinics International (Бадхуведорп, Нидерланды), Департамент медицинских наук, Исследовательская группа по клинической анатомии, эмбриологии и неврологии (NEOMA), Университет Жироны (Universitat de Girona; Жирона, Испания)

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ применения гибридных комплексов гиалуроновой кислоты с высокой и низкой молекулярной массой при лечении атопического дерматита

Атопический дерматит (АД) – это хроническое воспалительное заболевание кожи. Заболеваемость атопическим дерматитом составляет в общей популяции 10% среди взрослых и 20% – среди детей. Основные симптомы – характерные высыпания и кожный зуд. Хорошо известно, что воспалительные заболевания кожи снижают качество жизни пациентов [1, 2]. Исследования показали, что ведущая роль в развитии АД принадлежит специфическим генам, которые в сочетании с определенными внешними факторами способствуют проявлению этого заболевания [3, 4].

Традиционно считается, что первичный патогенетический механизм АД обусловлен дисфункцией эпидермального барьера и изменением функции иммунной системы из-за нарушения баланса Th1/Th2, синтеза IgE и других веществ, провоцирующих зуд и воспаление [5–7]. Дисфункция эпидермального барьера – не следствие, а основной фактор патофизиологии АД.

В детском возрасте первостепенную роль в развитии АД играют экзогенные факторы [8], и некоторые из них, такие как пищевая аллергия [9] или бактериальные инфекции, могут усугубить течение заболевания [10]. Диагноз ставится на основании клинической картины, но при дифференциальной диагностике могут выполняться различные исследования, включая биопсию кожи [11, 12]. Предложено несколько критериев диагностики АД, включая обновленные и упрощенные наборы критериев [13, 14].

Чаще всего для лечения АД используют системные иммунодепрессанты и местные кортикостероиды. К сожалению, при длительном приеме они могут оказывать токсичное действие. В настоящее время при рефрактерном и тяжелом АД используют системные препараты (азатиоприн, циклоспорин) и фототерапию [4–15]. В качестве альтернативных методов лечения применяют гамма-интерферон и микофенолат [16].

В последнее время усиливается интерес к различным веществам, которые используют для лечения АД даже несмотря на увеличение парадоксальных побочных эффектов, включая обострение заболевания [17]. Недавно описаны антиоксидантные и противовоспалительные свойства гиалуроновой кислоты (ГК), зависящие от ее молекулярной массы [18].

ГК с низкой и средней молекулярной массой повышает увлажненность кожи и активирует рецепторы CD44. В норме ГК связывается с рецептором CD44, способствует заживлению ран, ангиогенезу и нормализации функций иммунной системы [19].

Действие ГК зависит от ее молекулярной массы. Рецептор CD44 хорошо распознавался ГК с молекулярной массой от 1800 до 50 кДа, и провоспалительные биомаркеры незначительно повышались при заживлении раны в присутствии ГК. Чем меньше размер фрагмента ГК (< 50 кДа), тем сильнее экспрессия воспалительных цитокинов [20].

Однако обнаружено, что при кожных патологиях экспрессия CD44 повышается. Показана отрицательная корреляция концентрации с распределением ГК [21]. Синтез ГК регулируется гиалуронансинтазами (HAS). При воспалительном процессе АД также отмечаются изменения экспрессии HAS: экспрессия HAS1 понижается, а HAS3 – повышается [22].

Высокомолекулярная ГК (H-HA) – основной компонент внеклеточного матрикса, действующий как «поддерживающий каркас» благодаря взаимодействию с коллагеном, эластином, гликопротеинами и протеогликанами. Низкомолекулярная ГК (L-HA) обеспечивает трофику клеток и оказывает увлажняющее действие [23, 24].

Стабильные гибридные кооперативные комплексы (HCC) Profhilo, содержащие высокомолекулярную и низкомолекулярную ГК, восстанавливают оптимальные условия для внеклеточного микроокружения, сти-

мулируют процессы заживления [25]. Благодаря постепенному высвобождению ГК оказывают длительное воздействие на ткани. В дермальных фибробластах человека отмечалась более высокая активность НСС, чем H-HA и L-HA. Кроме того, НСС меньше влияет на активацию экспрессии TGF-β и, следовательно, уменьшает воспаление. Сочетание этих свойств может способствовать подавлению воспалительной реакции кожи при АД [25].

Ниже представлен отчет о клиническом случае применения гибридных комплексов у пациентки с атопическим дерматитом и результаты 2-летнего наблюдения.

В соответствии с протоколом инъекции выполняли по методу биоэстетических точек: в каждую из 10 точек на лице вводили по 0,2 мл препарата Profhilo. Выполняли 2 процедуры с интервалом один месяц, затем каждые 2 месяца проводили поддерживающие процедуры и оценивали состояние кожи.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Женщине 42 лет в нашей клинике выполняли подтяжку кожи с помощью НСС Profhilo. Пациентка с юности страдает АД, проявления которого локализуются в основном на лице; заболевание сопровождается психосоциальными проблемами. Пациентка не получала лечения системными иммунодепрессантами или местными кортикостероидами. Сопутствующих заболеваний нет.

В течение года пациентке выполнили 3 процедуры Profhilo с интервалом один месяц. Затем каждые 2 месяца проводили поддерживающие процедуры. В ходе процедуры вводили 2 мл Profhilo. Инъекции выполняли по методу биоэстетических точек (БЭТ) (рис. 1) [26]; использовали иглу 29G, в каждую половину лица субдермально вводили 5 болюсов, по 0,2 мл в болюс.

Метод БЭТ позволяет избежать опасных зон и способствует лучшему проникновению препарата в ткани [26]. У пациентки не было таких противопоказаний, как активная кожная инфекция, беременность, возраст моложе 18 лет.

За исключением заметной гематомы, которая появилась в нижней скуловой области и исчезла в течение 2 дней, никаких побочных эффектов не наблюдалось.

Уже через месяц значительно уменьшились зуд и экзема (рис. 2). Кроме того, постепенно снижалась интенсивность эритемы и улучшалась текстура кожи (рис. 2в, 2с, 2d). Через 2 года после первой процедуры пациентка была очень довольна полученным результатом; никаких признаков рецидива не отмечалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Атопический дерматит – самое частое воспалительное дерматологическое заболевание с такими выраженными проявлениями, как сухость кожи, экзема и хронический зуд. Как правило, для АД характерно рецидивирующее течение, что негативно сказывается на качестве жизни пациента [4]. Учитывая особенности АД, очень трудно подобрать метод лечения, избежав госпитализации и таких осложнений, как нарушение сна, кожные инфекции и психосоциальные проблемы [27].

Представленный клинический случай указывает на то, что подкожные инъекции НСС уменьшают проявления АД и, возможно, иммуномодулирующее действие гибридных комплексов способно снизить интенсивность воспалительной/аллергической реакции. Лечение привело к устойчивому уменьшению клинических признаков АД и зуда. Кроме того, данный метод сопровождался высокими комплаентностью и степенью удовлетворенности пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай показывает, что инъекции Profhilo способствуют сохранению кожного барьера и уменьшению воспаления. Полученный результат подтверждает опубликованные данные о влиянии Profhilo на воспаление и процессы заживления [23, 24, 28]. Можно предположить, что Profhilo оказывает терапевтическое и профилактическое действие при АД. Необходимо дальнейшее изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе наблюдаемого эффекта. ▷

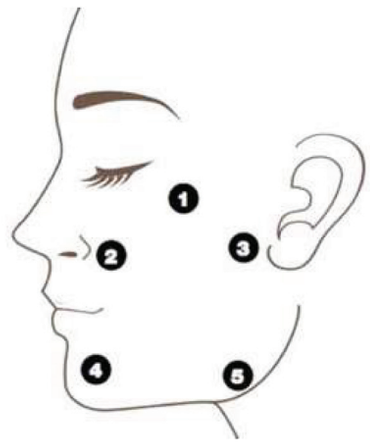

РИС. 1. *Схема метода БЭТ (биоэстетических точек) (взято из: Beatini A, Schiraldi C, Sparavigna A. Hyaluronic acid hybrid cooperative complexes and the BAP (bioaesthetic points) technique: the new edge in biorejuvenation. Aesthetic Medicine. 2016; 2(2):45–51)*

РИС. 2. *Пациентка с атопическим дерматитом: до инъекции Profhilo (a); через месяц после второй процедуры (b); через год после первой процедуры (c); через 2 года после первой процедуры (d); постепенное уменьшение эритемы и сыпи, улучшение текстуры кожи (в, с, d)*

ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Клинический опыт применения гибридных комплексов гиалуроновой кислоты с высокой и низкой молекулярной массой при лечении атопического дерматита

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию клинического случая и своих изображений. Одобрения со стороны институционального совета по этике не требовалось. **LNE**

РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Behniafard N, Gharagozlou M, Farhadi E, ct al. TNF-alpha single nucleotide polymorphisms in atopic dermatitis. Eur Cytokine Netw. 2012; 23(4):163–165.

2. Byers LA, Wang J, Nilsson MB, et al. Proteomic profiling identifies dysregulated pathways in small cell lung cancer and novel therapeutic targets including PARP1. Cancer Discov. 2012; 2(9):798–811.

3. Kawakami T, Ando T, Kimura M, Wilson BS, Kawakami Y. Mast cells in atopic dermatitis. Curr Opin Immunol. 2009; 21(6):666–678.

4. Saini S, Pansare M. New insights and treatments in atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am. 2021; 41(4):653–665.

5. Elias PM, Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9(5):437–446.

6. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. J Clin Invest. 2004; 113(5):651–657.

7. Roesner LM, Heratizadeh A. Barrier defect in atopic dermatitis – possibilities and limits of basic skin therapy. Allergol Select. 2021; 5:287–292.

8. Mitamura Y, Ogulur I, Pat Y, et al. Dysregulation of the epithelial barrier by environmental and other exogenous factors. Contact Dermatitis. 2021; 85(6):615–626.

9. Wisniewski JA, Agrawal R, Minnicozzi S, et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis. Clin Exp Allergy. 2013; 43(10):1160–1170.

10. Lubbe J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. Am J Clin Dermatol 2003; 4(9):641–654.

11. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2003; 49(6):1088–1095.

12. Chan CX, Zug KA. Diagnosis and management of dermatitis, including atopic, contact, and hand eczemas. Med Clin North Am. 2021; 105(4):611–626.

13. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32(6):850–878.

14. Reynolds M, Gorelick J, Bruno M. Atopic dermatitis: a review of current diagnostic criteria and a proposed update to management. J Drugs Dermatol 2020; 19(3):244–248.

15. Musters AH, Mashayekhi S, Harvey J, et al. Phototherapy for atopic eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 10(10):CD013870.

16. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol 2014; 71(2):327–349.

17. Qi HJ, Li LF. New biologies for the treatment of atopic dermatitis: analysis of efficacy, safety, and paradoxical atopic dermatitis acceleration. Biomed Res Int. 2021; 2021:5528372.

18. Marinho A, Nunes C, Reis S. Hyaluronic acid: a key ingredient in the therapy of inflammation. Biomolecules. 2021; 11(10)1518.

19. Jordan AR, Racine RR, Hennig MJP and Lokeshwar VB. The role of CD44 in disease pathophysiology and targeted treatment. Front Immunol 2015; 6:182.

20. D'Agostino A, Stellavato A, Corsuto L, et al. Is molecular size a discriminating factor in hyaluronan interaction with human cells? Carbohydr Polym. 2017; 157:21–30.

21. Zhang Y, Xia Q, Li Y, et al. CD44 assists the topical anti-psoriatic efficacy of curcumin-loaded hyaluronan-modified ethosomes: a new strategy for clustering drug in inflammatory skin. Theranostics. 2019; 9(1):48–64.

22. Malaisse J, Bourguignon V, De Vuyst E, et al. Hyaluronan metabolism in human keratinocytes and atopic dermatitis skin is driven by a balance of hyaluronan synthases 1 and 3. J Invest Dermatol 2014; 134(8):2174–2182.

23. Albano GD, Bonanno A, Cavalieri L, et al. Effect of high, medium, and low molecular weight hyaluronan on inflammation and oxidative stress in an in vitro model of human nasal epithelial cells. Mediators Inflamm. 2016; 2016:8727289.

24. Stellavato A, La Noce M, Corsuto L, et al. Hybrid complexes of high and low molecular weight hyaluronans highly enhance hASCs differentiation: implication for facial bioremodelling. Cell Physiol Biochem. 2017; 44(3):1078–1092.

25. D'Agostino A, Stellavato A, Busico T, 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.

26. 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(2):45–51.

27. Lio PA, Lee M, LeBovidge J, Timmons KG, Schneider L. Clinical management of atopic dermatitis: practical highlights and updates from the atopic dermatitis practice parameter 2012. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014; 2(4):361–369; quiz 370.

28. Stellavato A, Corsuto L, D'Agostino A, et al. Hyaluronan hybrid cooperative complexes as a novel frontier for cellular bioprocesses re-activation. PLoS One. 2016;11(10):e0163510.