

# ТЕРАПИЯ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ.

КОМБИНАЦИЯ T-LAB PRP TUBE И ПРЕПАРАТА КОЛЛОСТ® 15%.

СТИМУЛЯЦИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО НЕОКОЛЛАГЕНОГЕНЕЗА

**Когут  
Дмитрий  
Сергеевич**

врач-дерматовенеролог, косметолог, физиотерапевт, сертифицированный специалист по малоинвазивным методикам омоложения, сертифицированный тренер компании «Мелис», Москва



Эстетическая коррекция проявлений возрастной атрофии кожи является одной из основных задач современной косметологии. В то же время чрезвычайно сложные биологические процессы, происходящие на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях и обуславливающие в конечном итоге развитие инволюции дермы, не позволяют выработать «идеальный» подход для терапии возрастных изменений. В настоящей работе мы рассматриваем современные методы косметологии, направленные на коррекцию проявлений старения кожи, – сочетанное применение плазмы, обогащенной тромбоцитами (Platelet-Rich Plasma – PRP) и коллагенотерапии.

## Процессы на клеточном уровне, сопровождающие старение дермы

Основной и самой важной клеточной единицей дермы является фибробласт. Фибробласты – резидентные, функциональные клетки, которые образуются и постоянно пребывают в дерме и других соединительных тканях организма. Зрелые дифференцированные фибробласты синтезируют коллаген и гиалуроновую кислоту (ГК), другие компоненты внеклеточного матрикса,

матрикины и сигнальные молекулы: цитокины, хемокины, медиаторы.

Продуцируя и организуя структуры внеклеточного матрикса, состоящие из коллагена, эластина, гликопротеинов и протеогликанов, активные фибробласты обеспечивают опорно-механическую функцию кожи. Сигнальные молекулы, синтезированные фибробластами, влияют на проницаемость сосудистых стенок и тем самым регулируют трофическую функцию. Кроме того, дермальные фибробласты активно участвуют в ангиогенезе, продуцируя множество ангиогенных факторов (таких как VEGFs, TGFβ1, ангиопоэтин-1). Данные факторы индуцируют дифференцировку эндотелиальных клеток, способствуя формированию сосудов [1]. Синтетический потенциал зрелых фибробластов очень высок. Один фибробласт в активированном состоянии способен произвести порядка 3,5 млн макромолекул протоколлагена в сутки. Эти показатели характерны для клеток пациентов в возрасте до 30–35 лет [1, 2, 4].

С возрастом происходят значительные функциональные изменения популяции фибробластов дермы, выражающиеся в накоплении в тканях большого количества клеток в состоянии «репликативного старения» (senescent cells) [5, 6]. Данные клетки обладают пониженной способностью к митотическому делению и секреции компонентов внеклеточного матрикса,

а также образуют повышенное количество провоспалительных цитокинов и ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс. Считается, что фибробласты и другие клетки дермы, находящиеся в состоянии «репликативного старения», играют ключевую роль в развитии возрастных инволюционных и атрофических процессов, сопровождающих старение кожи [5, 6].

## Инволюционные процессы на тканевом уровне, сопровождающие старение дермы

Старение дермы проявляется постепенным разрушением коллагена и эластина, уменьшением количества межклеточного вещества, изменением клеточного состава, нарушением микроциркуляции. Уменьшается прочность и эластичность дермы. Кровеносные сосуды дермы становятся более хрупкими. Подкожный жировой слой истончается, увеличивается риск повреждения кожи [2, 3].

Зрелая и увядающая кожа восстанавливается медленнее, чем молодая. Заживление ран старой кожи может происходить в четыре раза медленнее.

Также, начиная с 30–35 лет изменяется активность ферментов межклеточного матрикса. В частности, снижается активность фермента LOXL, отвечающего за ремоделирование и восстановление молекул эластина, которые *de novo* не синтезируются. Одновременно со снижением синтеза коллагена и восстановления эластина возрастает активность ферментов, разрушающих фибриллярные белки MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-14 [2]. В дерме взрослого человека практически весь коллаген I типа расщепляется посредством MMP-1, MMP-14 [4, 7, 8].

Одним из факторов, влияющих на обмен коллагена, служит и то, что с возрастом увеличивается количество поперечных сшивок в коллагеновых волокнах за счет процессов гликирования с образованием AGE-продуктов, устойчивых к разрушению. Увеличение пространственной плотности пучков коллагена затрудняет доступ ферментов, что препятствует естественному

обновлению старого коллагена. Вместе с этим в местах появления AGE-продуктов, а именно AGE-глюкозепана, увеличивается концентрация MMP-1 и происходит разрушение негликированных участков коллагена [9, 10].

Внешние признаки старения кожи выражаются в ее истончении, сухости, углублении мимических складок, формировании сети мелких морщин, появлении пигментации. Кожа теряет упругость. Постепенное нарушение микроциркуляции ведет к снижению трофики, что приводит к ускорению процессов старения и ухудшению цвета лица.

После 40 лет наблюдается ускорение инволюционного процесса. Толщина слоев эпидермиса и дермы становится еще меньше, начинается атрофия подкожной жировой клетчатки и мелких сальных желез. Секреторная активность фибробластов падает более выражено, вследствие чего происходит дистрофия соединительной ткани. Уменьшение выработки ГК и мукополисахаридов приводит к обезвоживанию кожи. Кожа становится более сухой, плотной и жесткой, склонной к шелушению, часто заметны пигментные пятна. Регенерация замедлена, полное обновление клеток кожи в возрасте 40–45 лет происходит в течение 35–40 дней [1, 9].

Для кожи пациентов возрастной группы 30–50 лет характерны признаки хронического вялотекущего воспаления в дерме, которое обычно характеризуется нарушением процесса ангиогенеза, обусловленного недостаточной продукцией факторов роста сосудов или увеличенной продукцией ингибиторов ангиогенеза. Микроциркуляторные нарушения ведут к появлению купероза, сосудистых звездочек и телеангиэктазий, отеков.

Считается, что выраженность процессов старения кожи на 70% зависит не от возраста, а от вредного воздействия ультрафиолета. Так, УФ-излучение увеличивает содержание MMP-9, что оказывает влияние на утилизацию денатурированного коллагена [2]. Если сравнить кожу на лице с кожей на закрытых участках тела, то можно увидеть, что возрастные изменения в первую очередь касаются областей, не защищенных одеждой.

## Методы косметологии для коррекции инволюционных процессов

Для коррекции возрастных изменений дермы пациентов категории 30–50+ существует расширенный выбор методов, которые можно разделить на аппаратные малоинвазивные и инъекционные методы ремоделирования матрикса дермы. Инъекционные методы, в свою очередь, можно разделить на методы более жесткой стимуляции и методы, которые активируют фибробласты и перезапускают физиологические процессы ремоделирования межклеточного матрикса. К последним относят введение PRP, коллагенсодержащих препаратов, а также сочетанное применение этих методов.

## Плазмотерапия

Использование PRP представляет собой одну из немногих возможностей запускать и ускорять естественные механизмы регенерации за счет содержащихся в тромбоцитах факторах роста. Кроме того, она нетоксична и неиммунореактивна. PRP модулирует и регулирует функцию первичных, вторичных и третичных факторов роста, влияя на все стадии регенерации одновременно. Упомянутое свойство отличает факторы роста PRP от рекомбинантных факторов роста, каждый из которых отвечает за отдельный механизм регенерации.

Патофизиологический (патологический, так как введением PRP мы имитируем патологическое состояние) процесс действия тромбоцитарной аутологичной плазмы упрощенно можно представить следующим образом: вследствие утери контакта тромбоцита с эндотелием при выходе из кровеносного русла он изменяет свою форму, стимулируя альфа-гранулы, выбрасывающие, в свою очередь, в рану факторы роста.

В работе [11] показано, что увеличение содержания тромбоцитов в PRP до 1 млн/мкл усиливает ее регенеративное действие. Важным критерием качества PRP является не только количество содержащихся в ней тромбоцитов, но и

процесс ее активации. Установлено, что  $Ca^{2+}$  играет ключевую роль в функциональной активности тромбоцитов. К прямым доказательствам можно отнести блокирование лекарственными средствами (некоторыми локальными анестетиками, препаратами ацетилсалициловой кислоты) функциональной активности кровяных пластинок наряду с ингибированием высвобождения  $Ca^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума. Исходя из этого, можно рекомендовать введение PRP без применения препаратов аппликационной анестезии.

В настоящее время на рынке индустрии красоты представлен широкий набор медицинских изделий, предназначенных для получения PRP [12]. Одной из самых современных систем получения PRP, обеспечивающих высокое качество получаемой плазмы и воспроизводимость результатов процедур, является набор T-LAB PRP Tube (Турция).

**Принципиальным преимуществом T-LAB PRP Tube является:**

- специальная методика центрифугирования и забора плазмы из пробирки, которая позволяет выделить 1,95-Med DOSE (Dose of injected Platelets (billions)) на объем до 4,4 мл плазмы с уровнем чистой плазмы (PRP) 98,55% [13];

- возможность увеличивать количество тромбоцитов в тканях путем увеличения объема вводимой плазмы из двух пробирок, в которых содержится как PRP или P-PRP, так и PPP, что позволяет добиться оптимальной терапевтической концентрации тромбоцитов и увеличить количество тромбоцитарных факторов в данной конкретной точке.

## Коллагенотерапия

На российском рынке индустрии красоты с 2005 г. успешный опыт применения в инъекционной косметологии демонстрирует коллагенсодержащий препарат Коллост®. Хотелось бы отметить факт того, что в медицине препарат Коллост® применяется с 2000 г. (хирургия, стоматология).

Препарат Коллост® содержит коллаген I типа, полученный из кожи крупного рогатого скота и полностью лишенный других компонентов

межклеточного вещества и дермальных клеток. Уникальной особенностью препарата является сохраненная сетчатая структура макромолекул нативного коллагена, которая после имплантации выступает как матрица для образования новой ткани.

В структурные решетки имплантата мигрируют зрелые постмитотические фибробласты, которые синтезируют новый коллаген на ее ячейках, таким образом происходит естественный процесс замены введенного имплантата на собственную соединительную ткань дермы. По данным гистологических исследований, проведенных в процессе многочисленных клинических исследований, у пациентов с пролежнями, ожоговой травмой вновь образованная ткань гистологически схожа с окружающими структурами дермы [14–15].

В силу того что метаболизм коллагена – достаточно длительный процесс, максимальный эффект от введения препарата Коллост® возникает через 4–6 месяцев, однако первые видимые результаты отмечаются уже через 2–4 недели.

Средний период полувыведения коллагенового имплантата составляет 30 дней. Волокна подвергаются действию матриксных металлопротеиназ MMP-1, MMP-14. Сам процесс биодеградации сопровождается активизацией пролиферативных процессов, активацией факторов роста как в дерме, так и в базальном слое эпидермиса.

После интрадермального введения «следы» проходят, как правило, в течение суток. В редких случаях, частота которых не превышает 1%, возможно развитие воспалительных реакций кожи, связанных с частичной травматизацией тканей, происходящей при инъекции геля. Данные проявления носят временный характер и исчезают после того, как произойдет полная резорбция имплантата.

В результате имплантации препарата Коллост® не происходит грубого фиброобразования с образованием соединительнотканной капсулы в местах введения препарата, а наоборот, препарат способствует физиологическому ускорению метаболизма с активацией клеточного пула. Так как препарат Коллост® не стимулирует грубых фиброзных изменений, использование его

в дозировке 7% и 15% предпочтительно в зонах с повышенной мимической активностью, в проекции морщин, как статических, так и динамических, а также в зонах с минимальным содержанием ПЖК.

Опираясь на данные научной литературы, монографии, статьи и т.д., зная и учитывая механизмы действия PRP и препарата Коллост®, резонно предположить, что сочетание этих методов для терапии возрастных изменений дермы у пациентов в возрастной группе 30–50+ будет иметь более выраженный и клинически более быстрый результат.

## Описание клинических случаев сочетанного применения PRP и препарата Коллост®

Для оценки эффективности сочетания методов введения PRP и препарата Коллост® нами был апробирован новый протокол лечения, включающий последовательное чередование данных процедур, на двух пациентах возраста 40+, которые никогда не прибегали к косметологическим процедурам для улучшения качества кожи.

### МОДИФИЦИРОВАННАЯ ШКАЛА ФИТЦПАТРИКА

- **класс 0 (нет морщин)** – отсутствуют видимые морщины, кожа равномерно гладкая;
- **класс 0,5 (очень мелкие)** – едва заметные глазу морщинки;
- **класс 1 (мелкие)** – легкие углубления на коже;
- **класс 1,5 (выраженные)** – углубления менее 1 мм;
- **класс 2 (средние)** – хорошо заметные изгибы рельефа от 1 до 2 мм;
- **класс 2,5 (средне-глубокие)** – видимые морщины глубиной более 2 мм, но менее 3 мм;
- **класс 3 (глубокие)** – борозды на коже более 3 мм.

Протокол лечения включал в себя внутридермальное введение PRP (T-LAB PRP Tube) в сочетании с препаратом Коллост® 15%. Оценка результатов терапии производилась посредством сравнения фото и 3D-визуализации до и после курса процедур.

Перед курсом и после проведения курса терапии была произведена фотофиксация пациентов на фотокамеру FUDJI, оценка состояния кожи осуществлялась качественно на изображениях, сформированных с помощью программы Antera 3D (трехмерная визуализация поверхности кожи).

Качественную оценку глубины морщин проводили в периорбитальной зоне и в зоне лба, используя модифицированную шкалу Фитцпатрика.

## Клинический случай 1

Пациентка № 1, 43 лет, обратилась в клинику с жалобами на множественные статические и динамические морщины, ухудшение цвета лица. После проведения консультации были выявлены показания для хирургического лечения. На данный момент пациентка не готова

прибегать к инвазивным методам лечения, по этой причине была выбрана терапия T-LAB PRP в комбинации с препаратом Коллост®.

*В анамнезе:* угревая болезнь, тяжелая папулопустулезная форма. Кожа пористая, плотная, тургор не снижен, эластичность снижена. Старение по мышечному типу. Множественные статические и динамические морщины. Класс морщин от 1 до 2,5 по модифицированной шкале Фитцпатрика, топографически расположены в периорбитальной области.

### Протокол лечения.

Каждое внутридермальное введение PRP (T-LAB PRP Tube) производилось в количестве 2 пробирок на одну процедуру; общее количество процедур – 3. Инъекционное внутридермальное введение препарата Коллост® 15% осуществлялось в объеме 1,5 мл, общее количество процедур – 2.

Процедуры чередовались в соответствии со схемой: первая процедура PRP, вторая процедура Коллост®, третья PRP, четвертая PRP, пятая Коллост® с промежутком между процедурами 1 неделя.

При работе с T-LAB PRP Tube проводился забор венозной крови в две пробирки общим объемом 20 мл и ее центрифугирование 4 минуты при скорости 2300 об/мин. При таких параметрах центрифугирования получали PRP в объеме 5 мл, PPP – 3 мл. Забор полученной плазмы проводился в технике «торнадо»: плавными движениями иглы по часовой стрелке, при этом кончик иглы находится в 2–3 мм над лейкоцитарной пленкой (buffi coat).

PRP вводилась интрадермально в микропапульной технике на глубину до 1,5 мм по всей поверхности лица с максимальной плотностью введения в области морщин, а также в области максимальной концентрации пигмента. PPP плазма в объеме 3 мл вводилась болюсно в области проекции связочного аппарата на глубину 4–6 мм.

Процедуры введения T-LAB PRP проводились без применения аппликационной анестезии.

Введение препарата Коллост® 15% в объеме 1,5 мл осуществлялось в проекции морщин в микропапульной технике с максимальной плотностью до 10 инъекций на 1 квадратный сантиметр кожи. Все лицо обрабатывалось



Рис. 1. Фото пациентки № 1 в профиль слева до (А) и после (Б) курса процедур

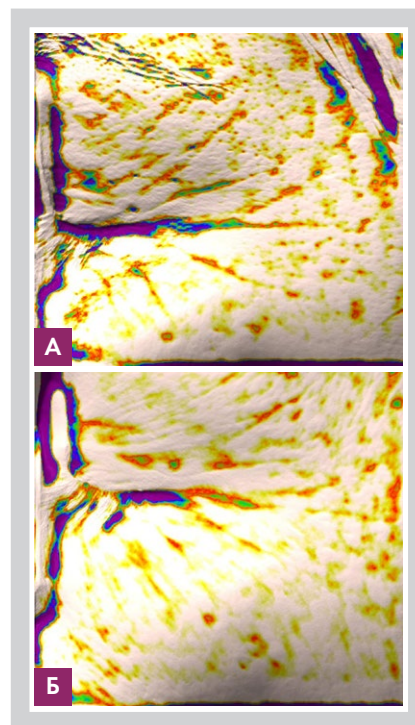


Рис. 2. Фото периорбитальной области (левого глаза) пациентки № 1 в программе Antera 3D до (А) и после (Б) курса процедур



Рис. 3. Фото пациентки № 1 в профиль справа до (А) и после (Б) курса процедур

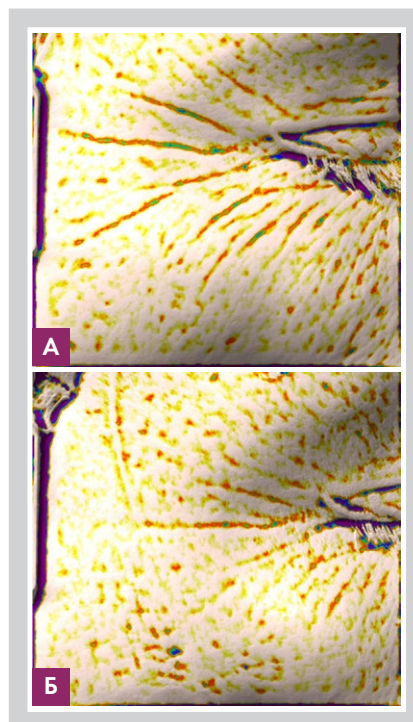


Рис. 4. Фото периорбитальной области (правого глаза) пациентки № 1 в программе Antera 3D до (А) и после (Б) курса процедур

также в микропапульной технике равномерно по всей поверхности.

Анализ, контроль динамики качества проводимых процедур и оценка результатов производились при помощи программы Antera 3D. Результаты курса процедур представлены на рис. 1–4.

На снимках из программы Antera 3D синий цвет характеризует класс морщин 2,5–3,0 мм, красный 2 мм, желтый и оранжевый 1,5 мм (рис. 2, 4).

На фотографиях в динамике были качественно выявлены значимые изменения выраженности морщин с класса 3 до класса 2 и соответственно из класса 2 в класс 1–1,5 (рис. 2, 4). Изменение глубины морщин (изменение цветовой характеристики) наблюдалось после завершения курса сочетанной терапии с применением аутологичной плазмы и препарата Коллост® 15%. Положительный эстетический эффект качественно выявлялся и при сравнении фотографий пациента до и после курса процедур (рис. 1, 3).

Пациент субъективно оценивает результат терапии как видимый и удовлетворительный.

## Клинический случай 2

**Пациентка № 2, 68 лет**, обратилась в клинику с жалобами на множественные статические и динамические морщины, ухудшение цвета лица, отечность, изменение контуров овала лица. После проведения консультации были выявлены показания для хирургического лечения. На данный момент пациентка не готова прибегать к инвазивным методам лечения, по этой причине пациентке была предложена терапия T-LAB PRP в комбинации с препаратом Коллост® 15% с максимальной обработкой периорбитальной зоны и области лба.

*Объективно:* фототип II по Фитцпатрику, кожа плотная, с явлениями ксероза. Тургор снижен, эластичность снижена. Гравитационный птоз 3-й степени. Старение по деформационно-отечному типу, множественные статические и динамические морщины.

**Протокол лечения** был аналогичен протоколу лечения пациентки № 1.

Результаты терапии представлены на рис. 5–10.

На фотографиях (рис. 6, 8, 10) синий цвет характеризует класс морщин

2,5–3,0 мм, красный 2 мм, желтый и оранжевый 1,5 мм.

В динамике были качественно выявлены значимые изменения выраженности глубины морщин с класса 3 до класса 2 и соответственно из класса 2 в класс 1–1,5 (рис. 6, 8, 10). Изменение глубины морщин (изменение цветовой характеристики) наблюдается после завершения курса сочетанной терапии с применением аутологичной плазмы и препарата Коллост® 15%.

Положительный эстетический эффект качественно выявляется и при сравнении фотографий пациента до и после курса процедур (рис. 5, 7, 9).

Пациент субъективно оценивает результат терапии как видимый и удовлетворительный.

## И в заключение

Приведенные нами клинические примеры свидетельствуют в пользу того, что сочетанное применение PRP (T-LAB PRP Tube) и препарата Коллост® 15% может обладать эффективностью при лечении эстетических проявлений старения кожи. Мы предполагаем,

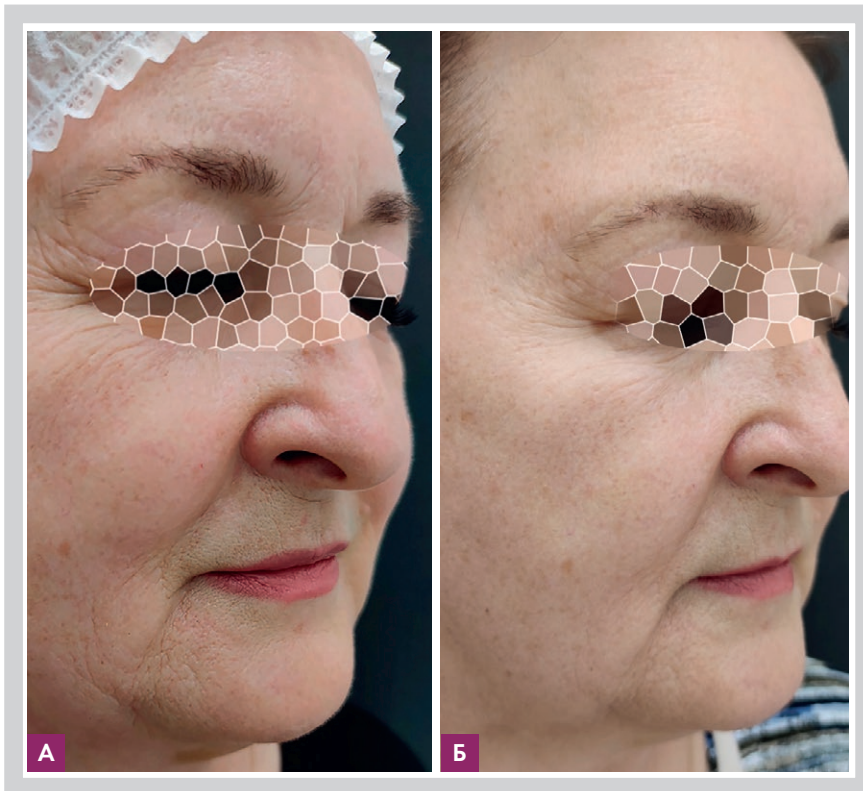


Рис. 5. Фото пациентки № 2 в профиль слева до (А) и после (Б) курса процедур

что данный эффект реализуется посредством комплексного патогенетического воздействия препаратов на

звенья процессов старения кожи. Полученные результаты говорят о необходимости проведения полноценного

клинического исследования совместного применения PRP (T-LAB PRP Tube) и препарата Коллост® 15%. ■



Рис. 7. Фото пациентки № 2 в профиль справа до (А) и после (Б) курса процедур

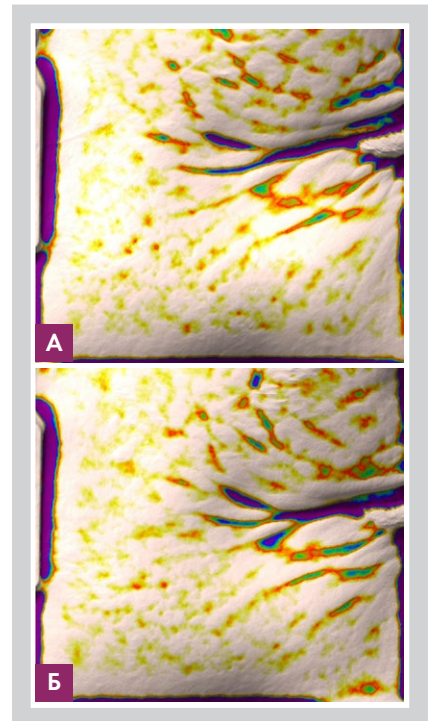


Рис. 6. Фото периорбитальной области (левого глаза) пациентки № 2 в программе Antera 3D до (А) и после (Б) курса процедур

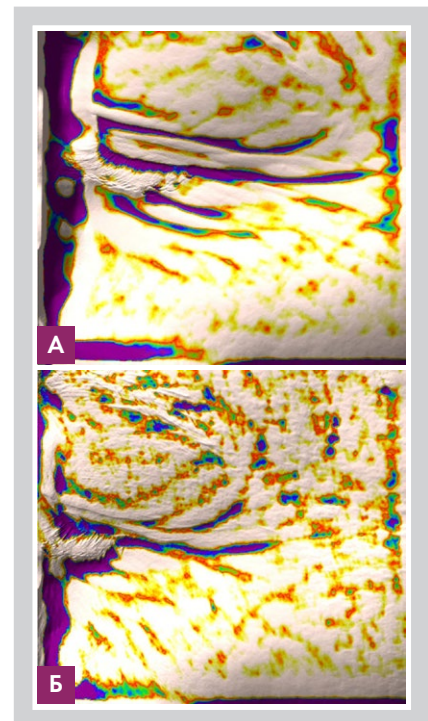


Рис. 8. Фото периорбитальной области (правого глаза) пациентки № 2 в программе Antera 3D до (А) и после (Б) курса процедур



Рис. 9. Фотофиксация статических морщин лба пациентки № 2 до (А) и после (Б) курса процедур

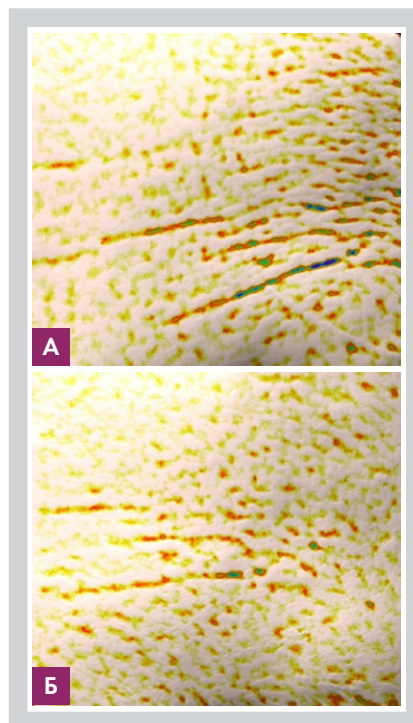


Рис. 10. Фото лба пациентки № 2 в программе Antera 3D до (А) и после (Б) курса процедур

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Sorrell M., Caplan A.L. Fibroblasts – a diverse population at the center of it all // *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2009. Vol. 276. P. 161–214.
- [2] Хабаров В.Н. Коллаген в косметической дерматологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 248 с.
- [3] Войтон Е.В. Коррекция возрастных изменений кожи пептидными биорегуляторами: дис. канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2005. – 170 с.
- [4] Войтон Е.В. Коррекция возрастных изменений кожи пептидными биорегуляторами: автореф. дис. канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2005. – 26 с.
- [5] Campisi J. The Role of Cellular Senescence in Skin Aging // *Journal of Investigative Dermatology.* 1998. Vol. 3. P. 1–5.
- [6] Gruber F., Kremslehner C., Eckhart L., Tschachler E. Cell aging and cellular senescence in skin aging – Recent advances in fibroblast and keratinocyte biology // *Experimental Gerontology.* 2020. Vol. 130.110780.
- [7] Зорина А., Зорин В., Черкасов В. Дермальные фибробласты: разнообразие фенотипов и физиологических функций, роль в старении кожи // *Эстетическая медицина.* – 2012. – Том XI, № 1 – С. 15–31.
- [8] Фержтек О. Косметология. Теория и практика. – Прага: Lekarske a Kosmetické Centrum s.r.o., 2002. – 378 с.
- [9] Craig V.J., Zhang L., Hagood J.S., Owen C.A. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets for idiopathic pulmonary fibrosis // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015. Vol. 53, № 5. P. 585–600.
- [10] Плазмолifting («Plasmolifting™») – лечение возрастной атрофии кожи богатой тромбоцитами аутоплазмой / Р.Р. Ахмеров, Р.Ф. Зарудий, О.И. Бочкова (Короткова), Н.Н. Рычкова // *Эстетическая медицина.* – 2011. – Т. X., № 2. – С. 181–187.
- [11] Ахмеров Р.Р. Регенеративная медицина на основе аутологичной плазмы. Технология Plasmolifting. – М.: Литтерра, 2014. – 154 с.
- [12] Dhurat L., Dukesh M.S. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective // *J. Cutan. Aesthet. Surg.* 2014. Vol. 7. № 4. P. 189–197.
- [13] Dr. j magallon pharmd, phd, france biological result platelet rich plasma obtained from T-Lab Medical Devices.
- [14] Биопластический коллагеновый материал «Коллост» при лечении ожоговой травмы / Л.И. Будкевич, Г.В. Мирзоян, Р.Б. Габитов, М.А. Бразоль, П.В. Салистый // *СТМ.* – 2020. – Т. 12, № 1.
- [15] Шмырин А.А., Чикинев Ю.В. Применение биопластического материала «Коллост» в лечении пациентов с ожогами II–III степени. – Новосибирск: Межрегиональный Ожоговый центр, ГБУЗ Государственная Новосибирская областная клиническая больница [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://combustionlog.ru/journal/primenie-bioplasticheskogo-materiala/>