

Коррекция атрофических и рубцовых деформаций кожи с помощью нативного нереконструированного коллагена «Коллост»

Метод коррекции морщин и складок, атрофических дефектов, основанный на введении в кожу полимерных микроимплантатов, создающих дополнительный объем, широко распространен в эстетической медицине. Наиболее безопасными для инъекционной контурной пластики признаны препараты, в состав которых входят естественные компоненты соединительной ткани дермы: коллаген или гиалуроновая кислота [1, 2].

Коллаген – основной белок соединительной ткани, функция которого – создание трехмерной внеклеточной матрицы, обеспечивающей прочный каркас дермы, и нормальное протекание физиологических процессов в ткани. Проведенные ранее гистологические и электронно-микроскопические исследования по изучению заживления раны показали, что коллаген инициирует усиление макрофагальной реакции и пролиферации фибробластов, активизацию синтеза РНК в клетках, инициирование синтеза гликозаминогликанов и неоколлагена, а также быстрый и интенсивный фибриллогенез, ускоренное формирование грануляционной ткани, что обуславливает быстрое сокращение размеров раны и ее эпителизацию [3].

Механизм усиления синтетической активности клеток соединительной ткани под действием коллагена заключается в том, что продукты его распада стимулируют синтез элементов дермального матрикса: коллагеновых, эластических волокон и гликозамингликанов.

Значительное усиление макрофагальной реакции, возможно, объясняется способностью коллагена к аттракции (привлечению) макрофагов [3]. На основании таких свойств коллагена в организме родилась идея производить препараты для инъекционной контурной пластики

1 ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНА

1. Зарубежные препараты

Самые первые препараты для инъекционной контурной пластики были созданы в 90-е годы XX века именно на основе коллагенового волокна («Resoplast», «Zyderm»). Всех их отличала высокая пластичность, низкий риск развития осложнений (гранулемы, инфицирование и пр.) и кратковременность эффекта – до 3–6 месяцев [4, 5]. Постепенно они были полностью вытеснены с рынка препаратами на основе гиалуроновой кислоты в связи с их более устойчивым клиническим эффектом и отсутствием риска возникновения аллергических реакций.

Тем не менее, в настоящее время на рынке представлены следующие препараты для инъекционной контурной пластики на основе коллагена.

«Evolence» (Франция) – содержит коллагеновое волокно, полученное из кожи свиней, обладающей более низкой антигенной нагрузкой. Препарат не получил широкого распространения, поскольку по своим клиническим свойствам уступает препаратам на основе гиалуроновой кислоты.

О. Забненкова, кандидат медицинских наук
Москва, Россия

Коррекция атрофических и рубцовых деформаций кожи с помощью нативного нереконструированного коллагена «Коллост»

«Simetra» (США) – представляет собой консервированную донорскую бесклеточную матрицу кожи человека «Alloderm» в виде измельченного порошка для инъекционной коррекции. Содержит ограниченный спектр белков нормальной кожи человека (коллаген IV и VII типов, эластин). Используется для лечения ожоговых поражений, в хирургической отоларингологии, пластической хирургии, при коррекции дистрофических, посттравматических и возрастных нарушений, требующих восстановления объема мягких тканей.

Чаще всего для медицинских целей используют коллаген I типа, полученный из кожи крупного рогатого скота, который по своему составу и структуре максимально приближен к человеческому коллагену. Коллаген I типа относится к группе нулевого риска передачи вирусных и микробных инфекций [6, 7]. Согласно многочисленным публикациям, препараты на основе коллагенового матрикса физиологичны, безопасны и эффективны, обладают высокой биосовместимостью с тканями человека, нетоксичны, содержащийся в них коллаген не мигрирует, не вызывает формирования фиброзной капсулы. Взаимодействие продуктов распада коллагена с фибробластами инициирует их активность, что обуславливает восстановление нормальной структуры дермы [4, 5].

Таким образом, имеется много оснований для того, чтобы считать инъекционный коллагеновый матрикс идеальным материалом для реконструктивных целей. К настоящему времени в США и других странах такие имплантаты введены более чем 750 000 пациентам.

2. Отечественный препарат «Коллост»

Первый отечественный препарат для инъекционной контурной пластики коллагеновый биоматериал – гель «Коллост» (изготовлен по технологии коллагенового препарата «Xenoderm», Италия) (регистрационное удостоверение № 29/01010103/26-16 от 10 апреля 2003 года) (ЗАО «Биофармхолдинг», Россия) выпускается в концентрациях 7 или 15%. Это

светло-желтый гель, упакованный в стерильный шприц объемом 1,5 мл. Срок хранения 3 года со дня выпуска. Оптимальная температура хранения 5–25° С.

Препарат готовится на основе коллагена I типа, полученного из кожи крупного рогатого скота. Основное преимущество и отличие препарата «Коллост» от других аналогичных коллагенсодержащих препаратов для инъекционной контурной пластики – использование *нативного нереконструированного коллагена с сохраненной трехспиральной структурой, когда пространственная форма коллагена не нарушена и не имеет дополнительных сшивок*. Благодаря такой структуре он может играть роль матрицы для направленной тканевой регенерации, что позволяет использовать его как в качестве обычного инъекционного микроимплантата для увеличения объема, так и с целью активизации синтеза собственного коллагена. Во всех других препаратах не сохраняется его нативная структура, поэтому после введения волокна коллагена воспринимаются организмом реципиента как «стареющие обломки» и активно лизируются.

2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

По инициативе ЗАО «Биофармхолдинг» было проведено экспериментальное изучение

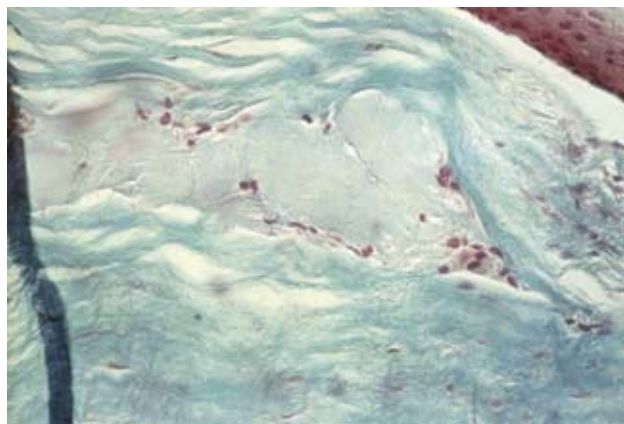


Фото 1. Первый день после имплантации диска «Коллост» в роговицу глаза кролика: при световой микроскопии на препарате не видно признаков воспалительной реакции (отсутствуют лимфоциты и гранулоциты), эпителий над имплантатом более тонкий, в то время как эндотелий выглядит нормальным (фото предоставлено ЗАО «Биофармхолдинг»)



Фото 2. Через три недели после имплантации: стромальные клетки вокруг имплантата и внедрение клеток в имплантат (фото предоставлено ЗАО «Биофармхолдинг»)

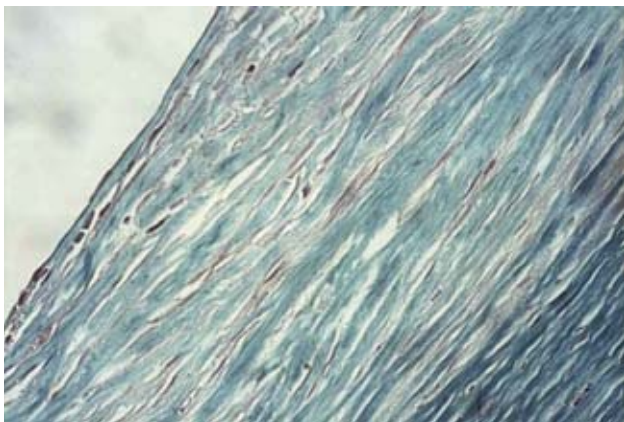


Фото 3. Через два месяца после имплантации: имплантат не обнаруживается, в имплантированном участке заметна новая ткань, едва отличающаяся от окружающих коллагеновых волокон, которые имеют типичное продольное направление, толщина роговицы увеличена (фото предоставлено ЗАО «Биофармхолдинг»)

реакции организма на введение препарата «Коллост». Кроликам в прозрачные слои роговицы глаза были имплантированы тонкие мембраны «Коллост» (толщиной 0,2 и диаметром 3,0 мм).

Анализ данных гистологического исследования реакции роговой оболочки на интракорнеальное введение коллагена I типа показал отсутствие признаков островоспалительной реакции вокруг имплантата. Через 2 месяца после имплантации микроструктура роговицы мало отличалась от нормальной (фото1–3).

Обнадёживающие результаты экспериментальных исследований позволили приступить к апробированию препарата «Коллост» в клинических условиях.

Цель данной статьи – представить результаты клинического применения геля «Коллост» для коррекции атрофических изменений кожи.

3 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЯ «КОЛЛОСТ»

Клинические исследования эффективности 7% геля «Коллост», содержащего нативный нереконструированный бычий коллаген I типа, были проведены в «Клинике Данищука» и клиниках медицинского сообщества «Де'таль» у 68 пациентов в возрасте 19–38 лет с различными косметическими дефектами типа «минус-ткань» (см. таблицу).

Курс лечения составил от 3 до 8 сеансов (1,5–12 месяцев) с периодичностью введения 1 раз в 3–6 недель. Количество сеансов

ТАБЛИЦА. КОРРЕКЦИЯ КОСМЕТИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ ТИПА «МИНУС-ТКАНЬ» С ПОМОЩЬЮ 7% ГЕЛЯ «КОЛЛОСТ»

Косметические дефекты кожи	Полная коррекция		Частичная коррекция		Отсутствие результата		Осложнения
	абс.	отн.	абс.	отн.	абс.	отн.	
Атрофия кожи, n=3	3	100%	0	0%	0	0%	
Атрофические рубцы (постакне), n=51	2	3,9%	38	74,5%	11	21,6%	Эритема, отек, болезненность, экхимозы
Рубцы после ветряной оспы, n=6	4	66,7%	2	33,3%	0	0%	(реакции на инъекцию)
Стрии, n=8	1	12,5%	7	87,5%	0	0%	

Коррекция атрофических и рубцовых деформаций кожи с помощью нативного нереконструированного коллагена «Коллост»

и частота введения препарата определялись индивидуально в зависимости от выраженности атрофических дефектов, скорости регрессирования клинического эффекта. Обычно первые три сеанса проводятся один раз в 2–3 недели, а начиная с 4 сеанса – один раз в 4–6 недель. Уже с 3 сеанса отмечается значительное уменьшение объема препарата, необходимого для достижения полной коррекции косметического дефекта.

1. Введение препарата

Используются стандартные *методы введения*: точечные инъекции, линейное введение.

Для коррекции рубцовых и атрофических деформаций кожи, рубцов постаکنе предпочтительнее использовать 7% гель, поскольку он более пластичен (15% гель обладает очень высокой вязкостью, поэтому его введение в плотные фиброзные ткани затруднено).

За 7–14 дней до процедуры обязательно проводится предварительная *внутрикожная проба*. Для этого в каждой упаковке препарата имеется специальный шприц-тест.

Гель «Коллост» достаточно вязкий, поэтому непосредственно перед введением необходимо разогреть препарат до температуры тела. Не рекомендуется перегревать препарат, так как это приводит к денатурации нативного коллагена и потери им своих свойств (при нагревании шприца в горячей воде гель становится жидким и вытекает из шприца каплями).

Для удобства работы рекомендуется использовать иглы с диаметром сечения 0,27G x 4мм или 0,27G x 6мм. Препарат всегда вводится до получения эффекта гиперкоррекции.

2. Противопоказания

Введение геля «Коллост» противопоказано пациентам с аутоиммунными, онкологическими заболеваниями, при нарушении свертываемости крови, коллагенозах, повышенной чувствительности к компонентам препарата, дерматозах в стадии обострения.

3. Осложнения, их профилактика и устранение

После инъекции возникает яркая разлитая гиперемия, которая может сохраняться до 12–24 часов, могут развиваться осложнения, характерные для любой инъекции. Это эритема, отечность, боль или болезненность в месте введения, экхимозы. Обычно вышеуказанные явления проходят самопроизвольно в течение 1–2 дней.

При коррекции рубцовых деформаций в периоральной области может наблюдаться *умеренный отек*, который полностью регрессирует в течение 3–5 дней. Все побочные эффекты локализуются строго в области введения препарата, полностью регрессируют через 1–2 дня после инъекции и не требуют дополнительной медикаментозной терапии. Но при необходимости можно рекомендовать использовать гель «Траумель», «Троксевазин», «Лиотон» и пр.

Экхимозы также возможны, особенно при коррекции атрофических деформаций кожи лица и шеи. Для ускорения рассасывания кровоизлияний рекомендуется наносить 2–4 раза в сутки гепатромбиновую мазь или гель «Лиотон», крем «Арника», бальзам «Спасатель», кремы с витамином К и пр.

Учитывая возможный риск возникновения *аллергических реакций*, необходимо иметь противошоковые, антигистаминные или гормональные препараты в инъекционной форме (тавегил, супрастин, гидрокортизон, дексаметазон и т.п.) и стероидный крем.

4. Комбинированная терапия

При коррекции атрофических рубцов постаکنе с успехом сочетаются поверхностные и поверхностно-срединные химические пилинги (с 70% гликолевой кислотой, малоновой, салициловой, 15% трихлоруксусной кислотой и пр), микрокристаллическая шлифовка и инъекции геля «Коллост», которые рекомендуется выполнять после завершения курса химического пилинга.

При лечении «свежих» атрофических рубцов и рубцов после ветряной оспы, атрофий, стрий и т.п. рекомендуется не только восстанавливать объем, но и проводить коррекцию цвета кожи. Дисхромии обусловлены развитием подостровоспалительной реакции и нарушением микро-

циркуляции. В этом случае абсолютно обоснованно применение вазотонических препаратов, укрепляющих стенку капилляров и улучшающих микроциркуляцию: перидил-гепарина, буфломедила, прокаина, пентоксифиллина и экстракта рутина и меллилоты. Препараты вводятся внутривенно, один раз в неделю (в промежутках между введением геля «Коллост»), количество сеансов от 4 до 6.

4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДЫ

Как показали клинические наблюдения, наиболее перспективно применение геля «Коллост» именно при атрофических изменениях кожи как инволюционного генеза, так и сформировавшихся на месте воспалительных элементов постакне, ветряной оспы, введения стероидов пролонгированного действия, а также в области операции и пр. Поскольку к настоящему времени уже накоплен определенный опыт заместительной коррекции препаратами на основе гиалуроновой кислоты и коллагена, а также на основе комбинированных и синтетических материалов («Restylane», «Artecoll», биополимерный гель), то при их сравнении можно отметить ряд достоинств инъекционных коллагеновых микроимплантатов именно при коррекции атрофии кожи. Клинический эффект при применении инъекционного коллагена не ограничивается воссозданием необходимого объема ткани, он обусловлен мощной стимуляцией внеклеточного фибриллогенеза и рекомендуется при атрофиях кожи различного генеза (постакне, посттравматической, постоперационной и пр.).

В то же время при коррекции складок и морщин, формирование которых связано не столько с атрофией дермы, сколько с активностью мимической мускулатуры, перераспределением подкожно-жировой клетчатки, гравитацией применение препаратов на основе гиалуроновой кислоты более обосновано. Коррекция достигается за один сеанс, а снижение клинического эффекта наблюдается только через 6–8 месяцев.

Так как в настоящее время не существует однозначно эффективных методов лечения атрофических рубцов кожи, наш клинический опыт применения коллагенсодержащих гелей

«Коллост» позволяет повысить эффективность терапии эстетических дефектов такого рода и снизить вероятность осложнений.

Учитывая возможный риск «недостаточной результативности» проводимой терапии, оцениваемой часто субъективно, рекомендуется обязательное фотодокументирование и подписание с пациентом информированного согласия, где указаны возможные риски проводимой терапии и альтернативные методы лечения.

5 КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример 1 (фото 4).

Пациентка Б. 33 лет, атрофия кожи после введения дипроспана.



Фото 4. Пациентка Б. 33 лет, атрофия кожи после введения дипроспана: до лечения (а); после трехкратного введения 7% геля «Коллост» (б)

Коррекция атрофических и рубцовых деформаций кожи с помощью нативного нереконструированного коллагена «Коллост»

Пример 2 (фото 5).

Пациентка Д. 28 лет, атрофия кожи после введения кеналогов.



Фото 5. Пациентка Д. 28 лет, атрофия кожи после введения кеналогов: до лечения (а); после 9 сеансов коррекции 7% гелем «Коллост» (б); после 11 сеансов (в)

Пример 3 (фото 6).

Пациентка М. 30 лет, постакне. Анамнез: вульгарные угри (папулопустулезная форма) в течение 12 лет. Лечение: себосупрессоры (ретинол, цинк, сульфур-плюс), физиотерапия (криомассаж), химические пилинги 70% гликолевой кислотой (6 сеансов). Для коррекции атрофических изменений кожи использовали только 7% гель «Коллост», который вводился



Фото 6. Пациентка М. 30 лет, постакне: до лечения (а); после трех сеансов коррекции (б, в)

один раз в месяц, всего проведено 3 сеанса. Метод введения – точечный, препарат вводился до получения гиперкоррекции. Результат очень хороший, что подтверждает эффективность применения «индивидуальной» схемы лечения. Обычно для достижения такого результата необходимо 4–6 инъекций.

Пример 4 (фото 7).

Пациентка А. 35 лет. Анамнез: вульгарные угри (инфильтративная форма средней степени) в течение более 10 лет. Лечение: применялись антибиотики, но положительная динамика была получена только при лечении топическим ретиноидом «Ретасол» в течение более двух лет.

Данной пациентке была проведена комбинированная терапия:



Фото 7. Пациентка А. 35 лет, вульгарные угри: область щеки до коррекции атрофических изменений кожи (а); после 7 сеансов введения 7% геля «Коллост» (б)

1 этап – химический пилинг 70% гликолевой кислотой (5 сеансов) для купирования воспалительного процесса и достижения стойкой ремиссии;

2 этап – микрокристаллическая шлифовка (6 сеансов);

3 этап – лечение 7% гелем «Коллост». Метод введения – точечный, материал вводился с гиперкоррекцией. Курс составил – 7 сеансов (частота введения: первые 3 сеанса – 1 раз в 3 недели, затем 1 раз в месяц).

В настоящее время отмечается стойкая клиническая ремиссия – пациентка находится под динамическим наблюдением более 6 месяцев.

Пример 5 (фото 8).

Осложнения. За время работы с данным препаратом (3 года, 119 пациентов) наблюдалось всего одно осложнение в виде аллергической реакции – эритема на тест-пробу. Аллергическая реакция сопровождалась лихорадочным состоянием: ознобом, субфебрильной температурой. После однократного введения гидрокортизона (125 мг внутримышечно) аллергическая реакция была полностью купирована.



Фото 8. Аллергическая реакция на кожную пробу

Литература

1. Fagien S. Facial soft-tissue augmentation with injectable autologous and allogeneic human tissue collagen matrix (autologen and dermalogen). *Plast Reconstr Surg* 2000;105(1):362-73; discussion 374-375.
2. Keefe J, Wauk L, Chu S, DeLustro F. Clinical use of injectable bovine collagen: a decade of experience. *Clin Mater* 1992;9(3-4):155-162.

Коррекция атрофических и рубцовых деформаций кожи с помощью нативного нереконструированного коллагена «Коллост»

3. Серов ВВ, Шехтер АБ. Соединительная ткань. М., «Медицина» 1981;312.
4. Данищук ИВ, Лапунтин ЕВ. Контурная пластика микроимплантатами. Существуют ли идеальный материал? *Косметика и медицина* 2001;1:63-69.
5. Matti BA, Nocolle FA. Clinical use of Zyplast in correction of age and disease-related contour deficiencies of the face. *Aesthetic Plast Surg* 1990;14:227.
6. Ruszczak Z. Effect of collagen matrices on dermal wound healing. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55(12):1595-611.
7. Klein AW. Collagen substitutes: bovine collagen. *Clin Plast Surg* 2001;28(1):53-62.
8. Report of a WHO. Consultation on medicinal and other products in relation to human and animal transmissible spongiform encephalopathies. WHO/EMC/ZOO/97.3; WHO/BLG/97.2.