

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ АТРОФИЧЕСКИХ РУБЦОВ ПОСТАКНЕ С ПОМОЩЬЮ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ PRP-ТЕРАПИИ T-LAVPRP-TUBE И ПРЕПАРАТА КОЛЛОСТ®

**Когут
Дмитрий
Сергеевич**

врач-
дерматовенеролог,
косметолог,
физиотерапевт,
сертифицирован-
ный специалист
по малоинвазив-
ным методикам
омоложения,
сертифицирован-
ный тренер ком-
пании «Мелис»,
Москва



Акне является наиболее распро-
страненным дерматозом
среди лиц молодого, соци-
ально активного возраста.
Этим заболеванием страдают до 35%
подростков мужского пола и 23% –
женского. Длительное течение заболе-
вания, особенно на открытых участках
тела, у большинства пациентов приво-
дит к психоэмоциональным пережи-
ваниям: оценка тяжести течения акне
пациентом зачастую существенно за-
вышена по сравнению с фактическим
клиническим течением заболевания.

Угревая болезнь является много-
факторным хроническим рецидивиру-
ющим воспалительным заболеванием
сально-волосяного фолликула.

Ключевыми факторами развития
патологического процесса служат дис-
баланс липидов, возрастание патоген-
ности *Propionibacterium* и активности
сальных желез, нарушение циркуляции
некоторых гормонов, наследственная
предрасположенность, фолликулярный
гиперкератоз, нарушение процессов
кератинизации.

Заболевание акне – одно из наибо-
лее частых причин формирования руб-
цов, а также нарушений естественной
пигментации кожи, что можно объеди-
нить в один термин постакне. Постакне
включает в себя симптомокомплекс
вторичных высыпаний, развившихся в
результате эволюции различных форм

воспалительных акне и сопровожда-
ющихся нарушением пигментации и
формированием рубцовых изменений
кожи.

Длительное тяжелое течение акне
увеличивает риск развития постакне,
могущий достигать 95%, а при некото-
рых формах акне (папуло-пустулезной и
узловато-кистозной) явление постакне
наблюдается у 100% пациентов [1–3].

Сформировавшиеся последствия
акне, порой обезображивающие, бес-
покоят пациентов не меньше, чем ак-
тивные проявления самого заболева-
ния, сложно корректируются, требуют
дорогостоящего длительного лечения,
могут сохраняться пожизненно, снижа-
ют качество жизни пациентов [4–5].

Биохимические и пато- физиологические процессы формирова- ния рубцов постакне

По современным представлениям о па-
тогенезе рубца эволюция воспалитель-
ных элементов акне с исходом в атро-
фический или гипертрофический рубец
связана с нарушением баланса отвеча-
ющих за архитектуру внеклеточного
матрикса металлопротеиназ: MMP-1,
MMP-2, MMP-9, MMP-13, proMMP-1,
proMMP-9, MMP-28 (эпилизин).

Матриксные металлопротеиназы принадлежат к многочисленному семейству секретируемых различными типами клеток Zn^{2+} и Ca^{2+} -содержащих эндопептидаз, разрушающих все протеиновые и протеогликановые компоненты внеклеточного матрикса, включающие фибриллярные и нефибриллярные коллагены, фибронектин, ламинин и гликопротеины базальной мембраны [6, с. 33].

Совокупность всех MMPs способна гидролизировать все компоненты соединительной ткани. Активность различных MMPs имеет широкий спектр биологических последствий, поскольку они разрушают большинство компонентов внеклеточной матрицы: интерстициальные коллагены и коллагены базальной мембраны, протеогликаны, декорин, фибромодулин, фибронектин и др.

Экспрессию гена MMP индуцирует большое количество субстанций, включая факторы роста, цитокины, химические агенты, механический стресс.

Источниками образования MMPs в коже являются фибробласты, макрофаги, нейтрофилы, моноциты, кератиноциты. Помимо матриксных белков субстратом действия MMP являются факторы роста и их рецепторы (трансформирующий фактор роста β , фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста), цитокины (фактор некроза опухоли α , интерлейкины), молекулы адгезии (интегрины) и факторы апоптоза. Этим, по-видимому, объясняется не только регулирующая функция MMPs в механизмах деградации/накопления экстрацеллюлярного матрикса, но и их опосредованное участие в межклеточных и клеточноматриксных взаимодействиях, в морфогенезе, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференцировке клеток, апоптозе [7, с. 19–22].

MMP-1 коллагеназа I синтезируется фибробластами, макрофагами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками и др. Синтез MMP-1 стимулируется разными агентами: эпидермальным фактором роста, интерлейкинами и TNF- α , химическими соединениями, такими как α АМФ. MMP-1 принимает участие в деградации коллагеновых нитей в процессе ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса.

Процесс усугубляет пептидогликан клеточной стенки *P. acnes*, который посредством генной экспрессии синтеза proMMP-2 усиливает деградацию экстрацеллюлярного матрикса [8, 9, 10].

MMP-2 (желатиназа) экспрессируется главным образом в фибробластах в период развития и регенерации ткани. Также синтезируется нейтрофилами, макрофагами и моноцитами. MMP-2 необходима для ингибирования процесса ангиогенеза. Вместе с MMP-9 она участвует в деградации коллагена IV типа – главного компонента базальных мембран и желатина.

MMP-2 может также разрушать другие типы коллагенов (V, VII и X), эластин и фибронектин. Например, MMP-2 расщепляет моноцитарный хемотаксический белок-3, что приводит к уменьшению воспаления и обеспечивает вазоконстрикцию.

MMP-9 (также известная как желатиназа B) наряду с эластазой является регуляторным фактором миграции нейтрофилов через базальную мембрану при воспалении. MMP-9 выполняет несколько важных функций в рамках действия нейтрофилов, таких как разрушение внеклеточного матрикса, активация TGF- β . Трансформирующий фактор роста TGF- β инициирует апоптоз в большинстве типов клеток. TGF- β может вызывать апоптоз, активируя какой-либо их двух сигнальных путей – SMAD или DAXX.

Субстраты для MMP-9 включают денатурированный коллаген I типа (желатин), нативные коллагены типов IV, V, VII, X и XI, фибриноген, энтактин, который соединяет ламинин (ключевой компонент клеточной мембраны) и коллаген IV типа. Экспрессия MMP-9 коррелирует с неправильной ориентацией коллагена, в частности с десмоплазией.

Известно, что TGF- β увеличивает продукцию MMP-9 в клетках различных типов, вероятнее всего, через процесс, захватывающий синтез протеина, который ведет к увеличению стабильности мРНК MMP-9.

С другой стороны, увеличенная MMP-9 способна расщеплять латентный TGF- β , приводя к его активации. MMP-9 может опосредованно принимать участие в фибротической реакции через активацию TGF- β , возможного фиброгенного фактора [11, с. 117].

MMP-13, также известная как коллагеназа 3, обладает широкой субстратной специфичностью. Экспрессия фермента усиливается в условиях, способствующих росту эндотелиальных клеток и сосудистой дифференциации. Связь гиперэкспрессии MMP-13 с незаживающими ранами показана на примере хронических кожных язв.

MMP-13 располагается в плазматической мембране пораженного слоя эндотелиальных клеток, а NO приводит к высвобождению MMP-13, которая, в свою очередь, участвует в ремоделировании эпителиальной ткани. MMP-13 принимает участие в заживлении ран во многих тканях, однако значение MMP-13 в миграции эндотелиальных клеток до конца не определено [11, с. 118].

Исходя из вышеперечисленного, можно сделать вывод, что ингибирование или экспрессия MMPs напрямую отражается на качестве ремоделирования межклеточного матрикса и приводит к формированию рубцовых дефектов постакне. Понимание биохимического и патофизиологического процессов формирования рубцов постакне позволяет бороться с ними на ранних этапах их формирования.

Коррекция рубцовых изменений

Если же говорить об уже сформировавшихся рубцовых изменениях, то, по данным литературы, выделяют три основных вида атрофических рубцов постакне: V-образные (Icepick), M-образные (Rolling), U-образные (Boxcar). Так как рубцы постакне могут осложняться дисхромическими, застойными изменениями, правильнее всего при коррекции постакне использовать различные методики, а также их комбинации.

Для коррекции рубцовых изменений кожи в стадии постакне применяют PRP-терапию, мезотерапию, химические пилинги, механическую дермабразию, лазерную абляцию, RF-технологии, инъекции мягких филлеров, препараты коллагена и курсовое лечение, включающее комбинации данных методов. Сочетанные методики – ключ к достижению оптимального клинического



Рис. 1. Поликомпонентность PRP позволяет сказать, что она является универсальным базовым методом терапии на разных стадиях течения заболевания, как на ранних этапах, так и на этапе формирования процессов постакне. Методика приготовления PRP в пробирках T-LAB PRP-tube позволяет выделить 1,95 Med DOSE (Dose of injected Platelets (billions)) на объем до 4,4 мл плазмы с уровнем чистой плазмы 98,55% [13]. 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 (табл.) [14]

Таблица. Механизмы регенерации, модулируемые факторами роста, входящими в состав PRP

Фактор роста	Механизм регенерации
PDGF	Активирует пролиферацию и миграцию мезенхимальных клеток, стимулирует ангиогенез
IGF	Стимулирует дифференцирование молодых и стволовых клеток, усиливает метаболизм
PDGF	Содержит сигнальные пептиды. Продуцируется тромбоцитами и макрофагами. Трансформирует клетки, имеющие соответствующие рецепторы, активирует пролиферацию и миграцию мезенхимальных (остеогенных) клеток
EGF	Стимулирует пролиферацию фибро- и остеобластов, синтез фибронектина
FGF	Продуцируются эндотелиальными клетками, макрофагами, остеобластами и тромбоцитами. у человека известно 23 различных FGF. Наиболее важными в процессе заживления ран кожи являются фактор роста фибробластов-2, фактор роста фибробластов-7 и фактор роста фибробластов-10 Фактор роста фибробластов-2 активирует синтез матриксных макромолекул, особенно дермальных гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты и ингибирует синтез коллагеназы-1 в кератиноцитах. Факторы роста фибробластов 7 и 10 взаимодействуют с рецепторами факторов роста фибробластов-2-IIIb, которые находят только в кератиноцитах. Исследования <i>in vitro</i> показали, что факторы роста фибробластов 7 и 10 стимулируют пролиферацию и миграцию кератиноцитов и играют важную роль в реэпителизации
TGF-β	«Семейство» трансформирующего фактора роста – продуцируются тромбоцитами и остеобластами. В большом количестве содержатся в тромбоцитах. Увеличивают активность некоторых MMPs, отвечающих за ремоделирование дермального матрикса
DEGF	Фермент, поддерживающий целостность кровеносных сосудов. Оказывает стимулирующее действие на эндотелиальные клетки и обладает ангиогенным эффектом



Рис. 2. Гель Коллоост® содержит коллаген I типа, полученный из кожи крупного рогатого скота, он лишен клеточного пула и других компонентов дермальных клеток

результата у пациентов с выраженными рубцами постакне [12].

Учитывая данные научных публикаций, монографии, статьи, постклинические исследования и понимая механизмы работы PRP и дермального имплантата Коллоост®, можно с уверенностью предположить синергизм их действия.

Применяя систему T-LAB PRP-tube (рис. 1) для лечения атрофических рубцов постакне с последующей имплантацией геля Коллоост® (рис. 2), мы можем ожидать более выраженной ответной реакции на травматизацию во время инъекций и активное ремоделирование дермального матрикса в зоне атрофических дефектов.

При интрадермальном введении на первом этапе Коллост® служит матрицей для формирования новой ткани, создавая оптимальные условия для миграции и имплантации фибробластов и улучшая их межклеточное взаимодействие.

В месте имплантации препарата не происходит образования соединительнотканной капсулы, так как Коллост® не провоцирует фиброзирование, что особенно значимо для терапии рубцовых изменений, а именно постакне.

При «заселении» клеточного пула фибробластов в коллагеновый матрикс под действием ранее введенной плазмы, полученной с помощью системы T-LAB PRP-tube, и запущенного за счет высвобождения факторов роста мощного репаративного процесса происходит выраженное ремоделирование межклеточного матрикса с постепенной деградацией имплантата Коллост®.

Клинический случай

Пациентка, 30 лет, обратилась в клинику с жалобами на множественные рубцы постакне с локализацией в области щек, образовавшиеся в ходе течения угревой болезни.

В анамнезе: угревая болезнь средней степени тяжести, папуло-пустулезная форма. Кожа пористая, плотная, тургор и эластичность не снижены.

После проведенной консультации пациентке была предложена следующая тактика лечения: инъекции PRP, полученной посредством системы T-LAB PRP-tube, в технике субцизии в сочетании с препаратом Коллост® 7% в одной процедуре. Курс составил три процедуры с интервалом в 4 недели.

Протокол процедуры

При выделении PRP с помощью системы T-LAB PRP-tube проводился забор венозной крови в объеме 10 мл. Антикоагулянт – цитрат натрия.

Использование пробирок с цитратом натрия целесообразнее, чем пробирок с гепарином, так как цитрат натрия в отличие от гепарина не влияет на агрегацию тромбоцитов, и, следовательно, не изменяет

☞ Субцизия – кропотливый, но весьма эффективный метод, который может использовать косметолог в своей рутинной практике. Так как глубокие рубцы постакне обычно очень плотно спаяны с подлежащими тканями, без этой процедуры эстетическая коррекция может быть неэффективна

качественные характеристики финального продукта – PRP-плазмы.

Кровь центрифугировали в течение 4 минут со скоростью 2300 об/мин. При таком методе центрифугирования получается 5мл PRP (плазмы, обогащенной тромбоцитами) и 3 мл PPP (плазмы, обедненной тромбоцитами). На одну процедуру использовалось 2 пробирки.

PRP вводилась в очаги поражения интрадермально с субцизией рубцовых элементов.

После высвобождения тканей тонкой иглой (подсечения фиброзных тяжей) было произведено инъецирование препарата Коллост® 7% непосредственно под рубцовый дефект с целью заполнения образовавшихся пустот и запуска реструктуризации тканей [15].



Рис. 3. Пациентка, 30 лет, до начала курса справа (А) и слева (В) и после двух процедур справа (Б) и слева (Г)

После каждой инъекционной процедуры коже пациента требуется время для полного восстановления. Ускоренный темп лечения, как правило, чреват осложнениями. Стандартный протокол применения PRP предполагает инъекции 1 раз в 7–14 дней, но так как метод субцизии является дополнительным травмирующим фактором, то рекомендованный промежуток между процедурами, производимыми в данной технике, должен составлять не менее 4 недель и может быть увеличен до 6 недель в случае коррекции обширных рубцовых изменений [16]

Оставшийся объем плазмы вводился по периферии очагов рубцовых изменений в микроболюсной технике на глубину 4 мм и по всей поверхности лица – в технике глубоких дермальных инъекций на глубину до 1,5 мм с максимальной плотностью введения в единичные воспалительные элементы.

Введение PRP и препарата Коллост® 7% проводилось с применением местной аппликационной анестезии по причине болезненности процедуры.

Ремоделирующий эффект от препарата Коллост® 7% пролонгирован во времени, но первые результаты можно

наблюдать уже после двух процедур (рис. 3).

И в заключение

Результаты терапии наглядно подтверждают выраженную терапевтическую активность PRP в комбинации с препаратом Коллост® в одну процедуру с применением метода субцизии.

Благодаря патогенетическому воздействию препаратов на звенья процессов формирования рубцовой деформации сочетанное применение PRP и препарата Коллост® позволяет достичь значимых клинических результатов уже на начальном этапе терапии, спустя два месяца от начала курса. ■

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Климова О.А., Чеботарев В.Ю. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – № 9. – С. 308–313.
- [2] Peled Z.M., Chin G.S., Liu W.L. // Clin. Plast. Surg. – 2000. – Vol. 27, № 4. – P. 489–500.
- [3] Филиппова О.В., Красногорский И.В. // Клинич. дерматология и венерология. – 2013. – № 1. – С. 22–29.
- [4] Roseborough I.E., Grevios M.A., Lee R.C. // J. Natl. Med. Ass. – 2004. – Vol. 96, № 1. – P. 108–116.
- [5] Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. – СПб., 2007. – С. 248.
- [6] Зубова А.В. Липопротеины плазмы крови и активность матричных металлопротеиназ при сахарном диабете второго типа: дис... канд. биол. наук. – Новосибирск ФГБУВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗРФ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», 2020. – 122 с.
- [7] Джазаева М.Б. Клинико-диагностические и прогностические значения матричных металлопротеиназ при дисплазии соединительной ткани. – Ставрополь: ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», 2019. – 136 с.
- [8] Забненкова О.В. Комплексное лечение acne vulgaris и коррекция поствоспалительных изменений кожи с использованием альфагидроксильных кислот: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004.
- [9] Sato T., Kurihara H., Akimoto N., Noguchi N., et al. Augmentation of gene expression and production of Promatrix metalloproteinase 2 by Propionibacterium acnes derived factors in hamster sebocytes and dermal fibroblasts: a possible mechanism for acne scarring // Biol. Pharm. Bull. – 2011; 34(2): 295–299.
- [10] Thiboutot D., Gollnick H. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group // J. Am. Acad. Dermatol. – 2009; 60: 1–50.
- [11] Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матричные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. – НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН. – Т., LXI. Вып. № 1. – 2012.
- [12] Стенько А.Г., Шматова А.А. Применение метода фракционного фототермолиза у пациентов с рубцовыми поражениями кожи лица // Пластическая хирургия и косметология. – 2013. – № 2. – С. 21–27.
- [13] Magallon J. Biological result platelet rich plasma obtained from T-LAB Medical Devices.
- [14] Ахмеров Р.Р. Регенеративная медицина на основе аутологичной плазмы. Технология Plasmolifting™. – М.: ЛимТерра, 2014. – С. 18–19.
- [15] Кунгуров Н.В., Толстая А.И., Зильберберг Н.В., Голиков М.Ю. Современные методы коррекции рубцов постакне // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 8. – С. 97–104.
- [16] Tan J., Bourdès V., Bissonnette R., Petit B., et al. Prospective Study of Pathogenesis of Atrophic Acne Scars and Role of Macular Erythema // J Drugs Dermatol. – 2017; 16(6): 566–572.