

ПРИМЕНЕНИЕ КОЛЛАГЕНСОДЕРЖАЩЕГО КОМПЛЕКСА КОЛЛОСТ® В ТЕРАПИИ ДИСПЛАЗИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

**Филиппова
Кира
Александровна**

врач-дерматовенеролог,
косметолог,
пластический хирург, клиника «На Цветном», Москва



Соединительнотканная дисплазия – понятие, объединяющее различные заболевания, обусловленные наследственной генерализованной коллагенопатией и проявляющиеся снижением прочности соединительной ткани всех систем организма. Популяционная частота соединительнотканной дисплазии составляет 7–8%, однако предполагается, что отдельные ее признаки и малые недифференцированные формы могут встречаться у 60–70% населения [1].

В основе развития дисплазий соединительной ткани лежат мутации генов, ответственных за синтез/катаболизм структурных белков соединительной ткани или ферментов, участвующих в этих процессах. Также к развитию дисплазий приводят внешние, антропогенные и абиотические факторы, такие как: нерациональное питание (дефицит макро- и микроэлементов, гиповитаминозы, белково-энергетическая недостаточность и др.), несбалансированные физические нагрузки, загрязнение окружающей среды, стресс, изменение климата.

Классификация

Соединительнотканная дисплазия подразделяется на дифференцированные и недифференцированные формы. К числу дифференцированных дисплазий относятся заболевания с определенным установленным типом наследования, четкой клинической картиной, известными генными

дефектами и биохимическими нарушениями. Наиболее типичными представителями данной группы наследственных заболеваний соединительной ткани служат синдром Элерса-Данлоса, синдром Марфана, несовершенный остеогенез, мукополисахаридозы, системный эластоз, диспластический сколиоз, синдром Билса и др. Группу недифференцированных соединительнотканых дисплазий составляют различные патологии, чьи фенотипические признаки не соответствуют ни одному из дифференцированных заболеваний [1, 5].

Внешний облик пациентов с дисплазией соединительной ткани

Внешний облик пациентов с дисплазией зачастую может рассказать о наличии заболевания даже без глубоких обследований. Обычно обращает на себя внимание высокий рост пациента, астеничное телосложение, деформация грудной клетки, асимметрия лица, неправильный прикус, наличие высокого (готического) неба. Конечности могут быть деформированы и выглядеть как Х-образные или О-образные [2].

Кожные проявления

У пациентов с дисплазией соединительной ткани наблюдается повышенная эластичность кожи (*cutis giperelastica*).

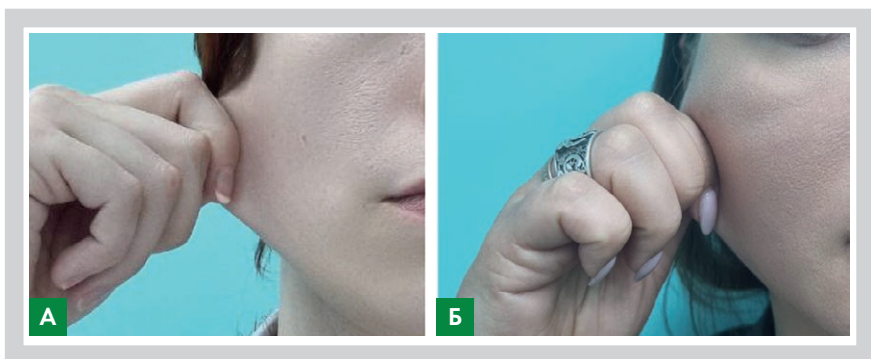


Рис. 1. У пациентов с дисплазией соединительной ткани наблюдается повышенная эластичность кожи: пациент с ДСТ (А); пациент без ДСТ (Б)

Кожа при этом хорошо растяжима (рис. 1), в особенности на конечностях, где складки кожи очень широки. Выявляется хрупкость кожи: покровы тонкие, мягкие, бархатистые (как замша). В то же время чувствительность кожи повышенная, так что малейшая травма ведет к кровоизлияниям и формированию рубцов. Хирургические кожные швы легко разрываются, образуются подкожные кровоизлияния из-за хрупкости подкожных капиллярных сосудов.

Часто такие пациенты, оказавшись на приеме у врача-косметолога, имеют выраженные носогубные складки и носослезные борозды, потерю четкости контуров лица, гипотрофию мышц, стрии, варикозное расширение вен, гипермобильность суставов (рис. 2).

При назначении инвазивных косметологических процедур, постановке

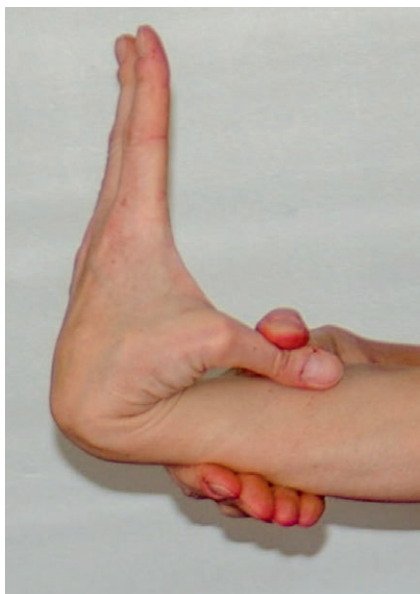


Рис. 2. Гипермобильность суставов у пациентов с дисплазией соединительной ткани

нитевых имплантатов, проведении липосакции и прочих хирургических вмешательствах у пациентов наблюдается низкий болевой порог, длительная реабилитация и нередко – осложнения в виде формирования жесткого фиброза.

Лечение

Специфического лечения соединительнотканной дисплазии не существует. Применяют консервативные методы лечения и реабилитации: лечебную физкультуру, массаж грудной клетки и позвоночника, плавание и другие водные процедуры, психотерапию; медикаментозную метаболическую терапию и стимуляцию коллагенообразования; лечение сопутствующей патологии со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем; лечение осложнений (легочная гипертензия, сердечная и дыхательная недостаточность). Также используют диетотерапию, назначая прием пищи, богатой белком, хондроитин сульфатом, витаминами С, Е, В₆ и микроэлементами: магнием (у большинства больных отмечается его снижение), медью, марганцем, цинком, кальцием, селеном, серой [4, 5].

Косметологическая терапия

Косметологическая терапия включает в себя инъекционные и аппаратные методики, направленные на улучшение качества кожи, ретракцию кожного лоскута. В связи с особенностями этиологии дисплазий соединительной ткани из инъекционных процедур должного внимания заслуживает

коллагенотерапия – методика, направленная на внутридермальное введение коллагена I типа. В качестве примера коллагеносодержащих препаратов можно привести препараты линейки Коллост®. Данные препараты содержат натуральный инъекционный коллаген, максимально приближенный по строению к коллагену человека, способствующий восстановлению дермы и улучшающий дермальные характеристики за счет активации коллагеногенеза.

Суть метода коллагенотерапии

Нитевидная структура макромолекул коллагена служит основой для направленной миграции клеток. Вместе с тем нативная структура коллагена материала Коллост® позволяет фибробластам мигрировать направленно и на большее расстояние, чем обычно. Имплантат, постепенно рассасываясь, замещается аутоканью, которая по своей гистологической структуре сходна с окружающими тканями. 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 гликозаминогликанов (рис. 3).

Преимущества препарата Коллост®

- Является матрицей для направленной тканевой регенерации (НТР).
- Обладает высокой биосовместимостью.
- Полностью биodeградируем.
- Активирует синтез собственного коллагена.
- Не токсичен.
- Не мигрирует из области введения.
- Не вызывает формирования фиброзной капсулы.

Механизм действия препарата Коллост®

1. Стимуляция асептического раневого процесса в области вмешательства,

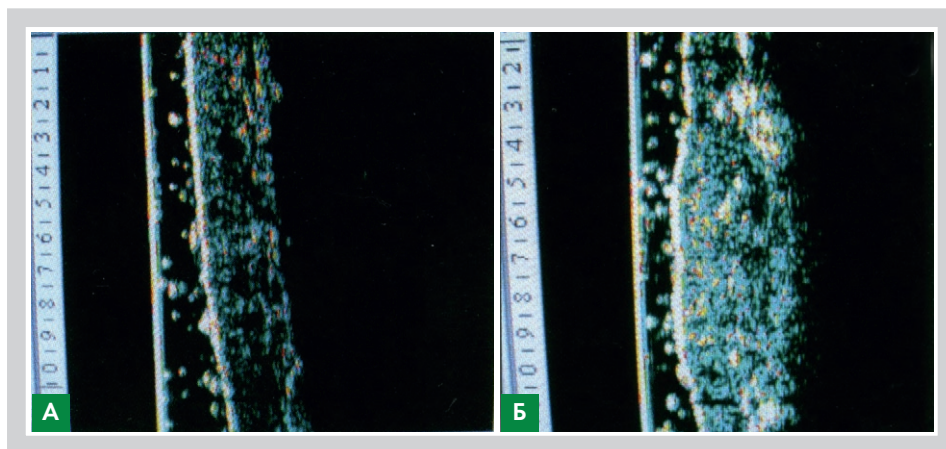


Рис. 3. УЗИ кожи внутренней поверхности плеча пациента с ДСТ до коллагенотерапии (А) и после трехкратного введения 7% коллагенового комплекса Коллост® с интервалом между введениями в 3 недели (Б): наблюдается усиление экзогенности дермы, увеличение ее толщины, усиление неоангиогенеза, увеличение количества мелких сосудов дермы, отсутствие воспалительной реакции, структура эпидермиса не нарушена

высвобождения медиаторов воспаления, приводящего к провоцированию ответной реакции организма в виде стимуляции фибриллогенеза в области коррекции.

2. Усиление пролиферации фибробластов и роста нервных волокон.

3. Стимуляция выработки термостабильного полипептидного фактора, усиливающего синтез ДНК и пролиферацию фибробластов.

4. Стимуляция синтеза собственного коллагена и формирование нового аутодермального слоя. Инъекционный коллаген действует как шаблон формирования новой ткани, обеспечивает направленный контакт эпителиальных клеток и фибробластов, создавая их оптимальную миграцию и ориентацию. Клетки, «заселившие» коллагеновую матрицу, начинают синтезировать собственный коллаген и другие компоненты межклеточного матрикса, которые постепенно замещают биоимплантат.

5. Формирование трехмерного матрикса: эластин – коллаген – гиалуроновая кислота – гликозаминогликаны – вода – эссенциальные элементы.

Показания к применению

1. Рубцы на коже лица и тела (атрофические, посттравматические, постхирургические, постакне, стрии).

2. Возрастные изменения кожи (дермальные заломы, эластоз).

3. Гипотония кожи на различных участках лица, шеи, декольте и тела (возрастная, возникшая после

беременности, лактации, резких скачков массы тела, несбалансированной диеты).

4. Избыток кожного лоскута.

5. Восстановление кожи лица и тела после лазерных шлифовок, химических пилингов, инсоляции, пластических операций, а также подготовка к ним.

Инновации в области коллагенотерапии

Новая форма в линейке препаратов Коллост® – Коллост® микро – универсальный препарат, адаптируемый за счет разной концентрации разведения материала под различный спектр эстетических показаний и сочетаемый в одной процедуре с прочими методиками – ботулинотерапия, мезотерапия, контурная пластика, нитевой лифтинг. В отличие от других препаратов Коллост®, которые выпускаются в форме геля, Коллост® микро представляет собой принципиально иную форму коллагенового материала, состоящую из специальным образом полученных микрочастиц [6], в которых коллаген имеет более высокий уровень структурной организации (волокна и пучки волокон), чем в гелевых формах (фибриллы). Материал препарата упакован во флакон.

Преимущества формы Коллост® микро

1. Самая высокая концентрация коллагена среди аналогов, представленных на рынке эстетической

медицины. Флакон Коллост® микро содержит 150 мг микронизированного коллагена, что при добавлении 5 мл физиологического раствора согласно инструкции [7] приводит к получению конечной концентрации белка 3% [6]. В это же время другие флаконные формы препаратов коллагена, присутствующие на рынке (производство Италия), содержат 70 и 100 мг коллагена соответственно и также предполагают суспендирование в 5 мл физиологического раствора или же воды для инъекций [8, 9]. Таким образом, концентрация вводимого коллагена в препаратах-аналогах составляет 1,4 и 2% соответственно.

2. Аминокислотный состав коллагена коровы, из которого получают все препараты линейки Коллост®, наиболее близок к человеческому среди всех животных – источников ксеногенного коллагена [8, 10], что минимизирует риск возникновения сенсibilизации при введении человеку.

3. Иммунобиологическая безопасность Коллост® микро подтверждена на релевантных доклинических моделях в исследованиях, проведенных в соответствии с надлежащей лабораторной практикой (GLP) [11].

4. Во всех препаратах Коллост® полностью элиминирован риск наличия прионов как в результате применения современных международных стандартов отбора и обработки исходного биологического сырья [12–15], так и за счет использования при производстве коллагена специализированной обработки сырья высокощелочными растворами [16], что является достоверно подтвержденным методом



Рис. 4. Пациентка Н., 47 лет, до (А) и после (Б) курса коллагенотерапии препаратом Коллост® микро состоящим из 4 процедур с интервалом в 2 недели

инактивации данных инфекционных агентов [17, 18].

5. Эффективная гидратация тканей. Благодаря инновационному технологическому процессу дезамидирования в форме Коллост® микро увеличено число отрицательно заряженных функциональных групп, что приводит к привлечению молекул воды к волокнам коллагена.

6. В результате применения при производстве оригинальной технологии микронизирования коллагена [19] материал Коллост® микро обогащен волокнистыми частицами, что придает препарату уникальное сочетание эргонических, физико-химических и биологических свойств:

- достигается равномерное, эффективное, быстрое увлажнение материала во флаконе при добавлении физиологического раствора за счет наличия капиллярных пространств между частицами материала, в отличие от геля Коллост® не требуется предварительный нагрев препарата [19];

- механические взаимодействия между волокнистыми частицами в гидратированном материале обуславливают появление у него вязкостно-эластических свойств (за счет формирования связно-дисперсной системы) [19], наличие которых необходимо для осуществления эффективного лифтинга кожи [20, 21];

- переплетающиеся волокнистые микрочастицы препарата при имплантации в мягкие ткани обеспечивают воспроизведение структуры и функций внеклеточного матрикса – выступают субстратом для миграции и пролиферации фибробластов (кондукция), стимулируют образование и прорастание в пространства между частицами аутологических компонентов соединительной ткани и васкуляризацию (индукция) [19], что позволяет характеризовать их как биомиметические.

Особенности приготовления инъекционной формы препарата Коллост® микро

Препарат гидратируется путем добавления 5 мл физраствора, либо воды для инъекций, либо плазмы крови, либо других сертифицированных однокомпонентных мезотерапевтических препаратов. Затем раствор интенсивно встряхивается и оставляется на 15–20 минут с периодическим встряхиванием.

В процессе гидратации микролокна коллагена, переплетаясь, формируют уникальный материал, обладающий вязкостно-эластическими свойствами, способностью к инъекционному введению через иглу шприца, а также

характеристиками «скэффолда» – способностью воспроизводить структуру и выполнять функции внеклеточного матрикса [19].

Инъекции Коллост® микро проводят с применением таких техник введения, как линейная, коротколинейная, папулярная, точечных инъекций. При лечении пациентов с дисплазией соединительной ткани инъекционное введение препарата Коллост® микро в случае наличия глубокого залома, выраженного эластоза может быть совмещено с сепарацией дна залома от подлежащих тканей. Эта манипуляция проводится обычной иглой для инъекций размером 25G. Отделение уплотненных тканей от окружающей здоровой кожи не только облегчает последующее введение препарата, но и приводит к стимуляции репаративных процессов, завершающихся физиологической ремодуляцией дермы.

Базовый курс состоит из 3–5 процедур.

Клинический пример

Пациентка Н., 47 лет, жалобы на сухость, снижение тонуса кожи кистей рук.

Из анамнеза: дисфункция вегетативной нервной системы, нарушение функциональности митрального клапана сердца, варикозное расширение вен нижних конечностей без хронической венозной недостаточности.

Объективно: гиперрастяжимость кожи кистей рук, дерматохалазис, положительный стрейч-тест (тест с щипком), пятна гиперпигментации (рис. 4А).

Ранее проведенные процедуры: биоревитализация препаратом на основе 2% ГК, фотодинамическая терапия – 3 процедуры с интервалом в 3 недели.

Пациентке был проведен курс коллагенотерапии, состоящий из 4 процедур с интервалом в 2 недели с использованием препарата Коллост® микро. Препарат восстановлен физраствором в объеме 5 мл, на каждую тыльную поверхность кисти рук вводилось по 2,5 мл.

По завершении курса наблюдается улучшение тонуса кожи, уменьшение избытка кожного лоскута, осветление пятен гиперпигментации (рис. 4Б).

И в заключение

Основываясь на нашем опыте применения инъекционного коллагена –

препаратов линейки Коллост[®], в частности, мы можем заключить, что косметологические методики лечения дисплазии соединительной ткани

наряду с комплексной терапией могут существенно улучшить качество жизни пациентов. ■

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Большая медицинская энциклопедия / под ред. Б.В. Петровского. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Акад. мед. наук СССР, 1977. Режим доступа: <http://бмэ.орг/index.php/дисплазия> (дата обращения: 10.10.2019).
- [2] Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения: руководство для врачей / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева, А.И. Мартынов, И.А. Викторова. – М.: КСТ Интерфорум. 2016. – 520 с.
- [3] Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – № 1, 2 (13). – С. 137–210.
- [4] Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. – М.: Медицинское информационное агентство, 2017. – 400 с.
- [5] Кадурин Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. – СПб.: Элби, 2009. – 704 с.
- [6] COLLOST MICRO. Новейшая разработка в области эстетической медицины // Метаморфозы. – 2021. – № 35. – С. 68–69.
- [7] Инструкция по применению медицинского изделия «Имплантат внутридермальный на основе коллагена COLLOST micro (КОЛЛОСТ микро) по ТУ 32.50.22-004-56533116-2019» – URL: https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch?download=76803&id=47023&table_name=med_products_new (дата обращения: 25.08.2022).
- [8] Демьяненко И.А., Шишкина А.В., Калмыкова Н.В. Инъекционные имплантаты на основе коллагена для применения в косметологии и эстетической медицине: обзор препаратов, представленных на российском рынке // Инъекционная косметология. – 2020. – № 3. – С. 32–39.
- [9] Инструкция по применению медицинского изделия «Материал коллагеновый стерильный рассасывающийся «LINERASE» – URL: https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch?download=75705&id=45225&table_name=med_products_new (дата обращения: 25.08.2022).
- [10] Gallo N., Natali M.L., Sannino A., Salvatore L. An Overview of the Use of Equine Collagen as Emerging Material for Biomedical Applications. *J. Funct. Biomater.* 2020; 11(4):79. doi: 10.3390/jfb110400.
- [11] Изучение сенсibiliзирующего действия медицинских изделий «Имплантата внутридермального на основе коллагена COLLOST MICRO (КОЛЛОСТ МИКРО)» и «Имплантата внутридермального на основе коллагена COLLOST INTENSE (КОЛЛОСТ ИНТЕНС)» / А.В. Третьякова, С.В. Мельникова, И.А. Демьяненко, А.В. Шишкина, Н.В. Калмыкова, Л.В. Михина // Метаморфозы. – 2021. – № 36. – С. 44–48.
- [12] ГОСТ Р ИСО 22442-1-2011. Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 1. Менеджмент риска.
- [13] ГОСТ Р ИСО 22442-2-2011. Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 2. Контроль отбора, сбора и обработки.
- [14] ГОСТ Р ИСО 22442-3-2011. Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 3. Валидация уничтожения и/или дезактивации вирусов и агентов инфекционной губчатой энцефалопатии.
- [15] ГОСТ Р 58164-2018/ISO/TR 22442-4:2010. Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 4. Принципы уничтожения и/или инактивации возбудителей трансмиссивной губчатой энцефалопатии (ТГЭ) и валидация этих процессов.
- [16] Патент 2353397. Российская Федерация. Биорассасываемая коллагеновая матрица, способ ее получения и применение / А.А. Сафоян, С.В. Нестеренко, В.Г. Нестеренко, Н.Ю. Алексеева. Заявитель ЗАО «БиоФАРМАХОЛДИНГ» – №2007113962/15; заявл. 13.04.2007; опубл. 27.10.2008, Бюл. № 30.
- [17] Fichet G., Comoy E., Duval C., Antloga K., Dehen C., Charbonnier A., McDonnell G., Brown P., Lasmézas C.I., Deslys J.P. Novel methods for disinfection of prion-contaminated medical devices. *Lancet.* 2004; 364(9433): 521–526.
- [18] Edgeworth J.A., Sicilia A., Linehan J., Brandner S., Jackson G.S., Collinge J. A standardized comparison of commercially available prion decontamination reagents using the Standard Steel-Binding Assay. *J. Gen. Virol.* 2011; 92(Pt 3): 718–726.
- [19] Патент 2735176. Российская Федерация. Микроструктурированный коллагеновый материал для получения связно-дисперсных дермальных имплантов / И.А. Демьяненко, А.В. Шишкина, Н.В. Калмыкова, А.П. Суцлов, В.Г. Нестеренко, С.В. Нестеренко, А.В. Нестеренко; заявитель ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС» – №2020114540; заявл. 23.04.2020; опубл. 28.10.2020, Бюл. № 31.
- [20] Kablik J., Monheit G.D., Yu L., Chang G., Gershkovich J. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol. Surg.* 2009; 35 Suppl 1:302-312.
- [21] Pierre S., Liew S., Bernardin A. Basics of dermal filler rheology. *Dermatol. Surg.* 2015; 41 Suppl 1:S120-126.