DOI 10.1007/s00266-014-0432-1

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ НЕХИРУРГИЧЕСКАЯ ЭСТЕТИКА

Мезотерапия с помощью средства, содержащего в рецептуре гиалоурановую кислоту, для омоложения кожи: индивидуальная, плацебо-контролируемая, долгосрочная проверка с использованием ультразвука высокой частоты

Аврора Тедещи • Франческо Лакаррубба •Джузеппе Микали

Получено 11 августа 2014 / Принято: 16 ноября 2014 / Опубликовано на сайте: 25 декабря 2014

© Springer Science + Business Media Нью-Йорк и Международное общество эстетической пластической хирургии 2014

**Резюме**. Мезотерапия с применением гиалоурановой кислоты (ГК) является подходом к лечению, который в настоящее время используется для омоложения кожи. Высокочастотный ультразвук (20-100 МГц) является неинвазивным методом, который использовался для оценки кожных возрастных изменений. Наличие и степень типичной субэпидермальной низкоэхогенный группы (SLEB) связаны с фотостарением: чем ниже SLEB эхогенность, тем выше фотостарение. Целью данного исследования была оценка, посредством ультразвуковой визуализации, долгосрочного воздействия микроинъекций ГК на эхогенность SLEB. В исследование были включены двадцать две женщины с выявленными ультразвуком и клинически признаками умеренного фотостарения. Лечение состояло из нескольких микроинъекций солей ГК биотехнологического происхождения на тыльной стороне одной руки, один раз в неделю в течение 4 недель, и, последовательно, один раз в месяц в течение 4 месяцев (группа А) или 9 месяцев (группа В). В тыльную сторону другой руки каждого пациента вводили физиологический раствор и использовали в качестве контроля. У всех пациентов выполнялась проверка с помощью высокочастотного ультразвука (22 МГц), для оценки изменений эхогенности SLEB во время лечения. Восемнадцать из 22 пациентов завершили исследование. В конце 4 недель, УЗИ увеличение кожной эхогенности наблюдалось у 13 пациентов (семи из группы А и шести из группы В), которых мы рассматривали, как ''респондеров''. У данных пациентов, t-Критерий Стьюдента показал значительное увеличение от базового значения пикселей SLEB +24% (P <0,01) по сравнению с +6% с плацебо. У тех же пациентов, после дополнительных 4 месяцев ежемесячных инъекций, среднее увеличение составило +18% (P <0,05) по сравнению с +4% с плацебо. У пациентов из группы В, которые завершили 10 месяцев лечения, увеличение от исходного значения пикселей SLEB составило +18% (P <0,05) по сравнению с 0% в группе плацебо. Наше исследование показывает, что мезотерапия с ГК может эффективно бороться со старением и фотостарением кожи, что подтверждается количественными ультразвуковыми данными, показывающими существенные изменения в плотности SLEB с течением времени.



---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

А. Тедески Ф. Лакарруба Г. Микали и (A. Tedeschi · F. Lacarrubba G. Micali (&))

Дерматологическая Клиника Университета Катании, A.O.U. (Dermatology Clinic, University of Catania, A.O.U.) Поликлиника-Витторио Эмануэле, Виа Санта-София, 78, 95123 Катания, Италия (Policlinico-Vittorio Emanuele, Via Santa Sofia, 78, 95123 Catania, Italy) электронная почта: [cldermct@nti.it](mailto:cldermct@nti.it)

*Уровень доказательности II.* Данный журнал требует, чтобы авторы назначали уровень доказательств для каждой статьи. Для полного описания этих оценок для доказательной медицины, просим обратиться к оглавлению или онлайн Инструкции для авторов [www.springer.com/00266](http://www.springer.com/00266).

**Ключевые слова:** Мезотерапия, Гиалоурановая кислота, Ультразвук, Омоложение кожи

**Введение**

Гиалоурановая кислота (ГК) является важным компонентом внеклеточного матрикса, влияет на содержание воды в коже и, следовательно, эластичность кожи, увлажнение, и твердость Химически ГК представляет собой гликозаминогликан, полученный в ходе полимеризации моносахаридов D-глюкуроновой кислоты в сочетании с N-ацетил-глюкозамином [[1](#_bookmark22), [2](#_bookmark24)]. ГК способствует росту и миграции фибробластов, а также синтезу коллагена. Снижение ГК коррелирует с старением кожи и фотостарением [[3](#_bookmark26)].

Старение кожи связано с внутренними (генетически движимыми физиологическими изменениями с течением времени) и внешними факторами, такими, как хроническое воздействие ультрафиолетового (УФ) излучения (отвечает за фотостарение), загрязняющие вещества и курение. Изменение компонентов соединительной ткани, такое как сокращение фибробластов, коллагена и эластичных волокон, видимых в результате морфологических изменений кожи, с появлением морщин, дряблости, потери эластичности и появлении сухости кожи [[3](#_bookmark26)]. В последние годы, ''дерматопропосис'' был предложен в качестве термина для возрастных изменений кожи, особенно тех, которые связаны с уменьшением содержания ГК и уменьшением выраженности основных рецепторов гиалуроната клеточной поверхности для CD44 [[4](#_bookmark6)]. Использование внутрикожных инъекций ГК представляет собой один из самых популярных методов лечения, которые в настоящее время используются в косметической дерматологии для омоложения кожи, хотя количество исследований, подтверждающих его эффективность, помимо клинических данных ограничено [[5](#_bookmark7), [6](#_bookmark8)].

Высокочастотный ультразвук (20-100 МГц) является неинвазивным методом [[7]( \l"_bookmark9"), [8]( \l"_bookmark10")], который использовался для оценки кожных возрастных изменений. В частности, субэпидермальная низкоэхогенная группа (SLEB), расположенная непосредственно под эпидермисом, была определена в качестве индикатора фотостарения кожи [[9](#_bookmark11), [10](#_bookmark12)]. Кроме того, было продемонстрировано, что эхогенность SLEB обратно коррелирует с хроническим облучением УФ-излучением: чем ниже эхогенность SLEB, тем сильнее фотостарение. Следовательно, ультразвук использовался для оценки эффективности продукции по борьбе со старением [[10](#_bookmark12)–[13](#_bookmark13)]. В предыдущем исследовании мы использовали ультразвук для оценки множественных внутрикожных инъекций ГК как препарат для мезотерапии в ходе четырехнедельного эксперимента [[14](#_bookmark14)]. При рассмотрении перспективных результатов этого исследования, мы решили провести долгосрочную оценку.

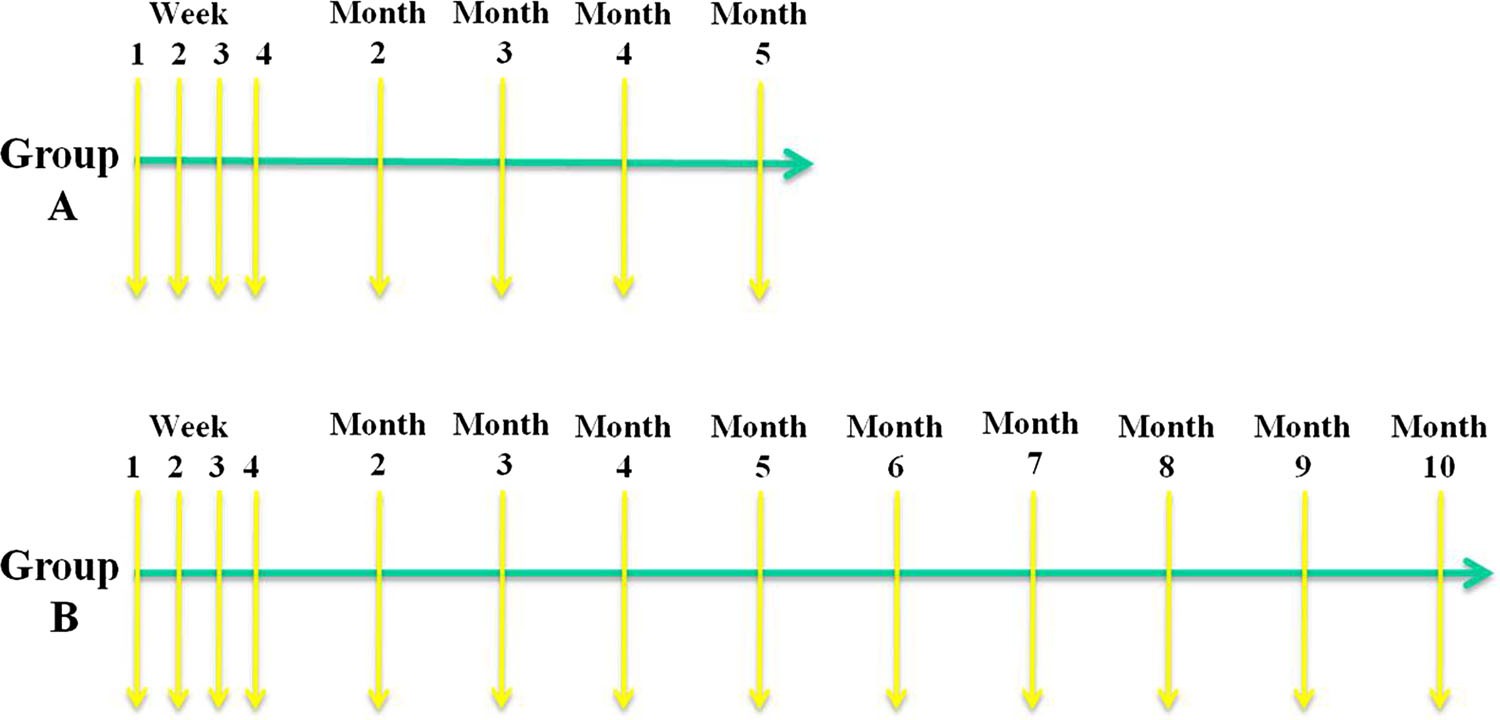


**Рисунок. 1** Подкожные микроинъекции солей ГК в тыльную сторону левой руки

Материалы и методы

Двадцать две женщины (36-65 лет, средний возраст 50,5) с установленными клинически и ультразвуком признаками умеренного фотостарения были привлечены к проведению данного индивидуального плацебо-контролируемого исследования. Протокол был утвержден нашим внутренним экспертным советом организации. Критерии включения были следующими: женский пол, возраст от 35 до 65 лет, наличие физических признаков умеренного фотостарения на тыльной стороне рук, с признаками SLEB при оценке ультразвуком. Критериями исключения были поверхностные химические пилинги, совершенные в течение до начала эксперимента 4 недель, зарегистрированные случаи аллергического и/или раздражающего дерматита рук, системные заболевания, психические заболевания, беременность. Информированное согласие было получено от всех участников. Каждому пациенту было сделано несколько внутрикожных микроинъекций (Рисунок 1) 1 мл солей ГК (хлорид натрия, соль фосфата натрия) биотехнологического происхождения с молекулярной массой 1.000 кДа (Viscoderm®) в концентрации 20 мг / мл в тыльную сторону левой руки, и такое же количество физиологического раствора (плацебо) в тыльную сторону правой руки. Участники были случайным образом помещены в одну из двух групп: группа А получала 4 еженедельные инъекции, затем 4 ежемесячные инъекций (конечный пункт: 6 месяцев; 5 месяцев лечения, 1 месяц последующих процедур); группа B получала 4 еженедельные инъекций с последующими 9 ежемесячными инъекциями (конечный пункт: 11 месяцев; 10 месяцев лечения, 1 последующих процедур) (Рисунок [1](#_bookmark0)). Каждая процедура состояла из максимального общего вводимого объема в 1 мл (примерно 30 инъекций) ГК или физиологического раствора в левую и правую руку соответственно.

**Рисунок 2**. График Лечения: микроинъекции солей ГК биотехнологического происхождения (общий объем введенного препарата в ходе каждой сессии: 20 мг / мл) в тыльную сторону одной руки один раз в неделю в течение 4 недель, и, последовательно, один раз в месяц в течение 4 месяцев (в общей сложности 5 месяцев лечения, группа А) или 9 месяцев (в общей сложности 10 месяцев лечения, группа B)



**Таблица 1** Результаты Группы А

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа А | Лечение | SLEB эхогенность в начале (пикселей/область) | SLEB эхогенность через 4 недели (пикселей/область) | SLEB эхогенность через 6 месяцев (пикселей/область) |
| Ч.1 | ГК | 9,58 | 14,49 | 10,35 |
|  | Плацебо | 9,15 | 12,73 | 9,92 |
| Ч.3 | ГК | 10,81 | 12,2 | 10,79 |
|  | Плацебо | 10,84 | 11,88 | 10,71 |
| Ч.6 | ГК | 11,33 | 12,89 | 11,22 |
|  | Плацебо | 14,05 | 13,38 | 12,55 |
| Ч.7 | ГК | 12,38 | 12,55 | 12,44 |
|  | Плацебо | 11,38 | 13,82 | 11,34 |
| Ч.9 | Выбывание |  |  |  |
| Ч.10 | ГК | 12,29 | 13,45 | 14,72 |
|  | Плацебо | 13,57 | 14,1 | 13,12 |
| Ч.11 | ГК | 12,29 | 13,77 | 17,12 |
|  | Плацебо | 11,74 | 13,96 | 17,34 |
| Ч.14 | ГК | 8,65 | 13,81 | 10,27 |
|  | Плацебо | 9,74 | 9,79 | 9,1 |
| Ч.16 | ГК | 13,51 | 11,76 | 13,89 |
|  | Плацебо | 11,78 | 11,54 | 11,31 |
| Ч.18 | ГК | 12,68 | 13,03 | 12,98 |
|  | Плацебо | 10,78 | 10,56 | 11,34 |
| Ч.19 | ГК | 11,81 | 13,51 | 12,03 |
|  | Плацебо | 11,13 | 12,89 | 11,2 |

У всех пациентов оценка УЗИ проводиласьпри каждом посещении одним и тем же исследователем (FL), в неизменных условиях окружающей среды, на целевой области, соответствующей второй пястной области на руках, непосредственно до и через одну неделю после каждой обработки, чтобы оценить изменения эхогенности SLEB в течение всего срока исследования. От ультразвука отказались сразу после введения ГК, из-за временных образований микроволдырей после микроинъекции. Было осуществлено Сканирование поперечного сечения в В-режиме ультразвуковой системой при 22 МГц. Настройка усиления была выдержана на постоянном уровне (40 дБ). Для каждого исследуемого поля, амплитуды эхо отдельных элементов изображения (пикселей) SLEB были приписаны в численном значении (0-255) и средние серые значения оценивались с помощью бесплатного программного обеспечения ImageJ. Оценки графика лечения и ультразвуковые оценки приведены на Рисунке [2](#_bookmark1). Для статистического анализа использовался t-Критерий Стьюдента.

Результаты

Восемнадцать из 22 пациентов завершили исследование. В конце 4 недель, УЗИ увеличение кожной эхогенности наблюдалось у 13 пациентов (семи из группы А и шести из группы В), которых мы рассматривали, как ''респондеров''. У этих больных наблюдалось значительное увеличение по сравнению с исходным количеством пикселей по SLEB соответствующие +24% (Р <0,01) по сравнению с +6% с плацебо. У тех же пациентов, после дополнительных 4 месяцев ежемесячных инъекций, среднее увеличение составляло +18% (P <0,05) по сравнению с +4% с плацебо. У пациентов группы В, которые завершили 10 месяцев лечения среднее увеличение количества пикселей SLEB от исходного составило +18% (Р <0,05) по сравнению с 0% с плацебо. Результаты УЗИ приведены в таблицах [1](#_bookmark2) и [2](#_bookmark3). Никаких осложнений не было вызвано в ходе лечения, но имело место появление нескольких небольших синяков, которые сошли после 4-5 дней.

Таблица 2 Результаты Группы B

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа B | Лечение | SLEB исходная эхогенность (пикселей / область) | SLEB эхогенность через 4 недели (пикселей / область) | SLEB эхогенность через 6 месяцев (пикселей / область) | SLEB эхогенность через 11 месяцев (пикселей / область) |
| Ч.2 | ГК | 9,32 | 10,74 | 15,55 | 11,59 |
|  | Плацебо | 11,19 | 10,94 | 13,11 | 10,91 |
| Ч.4  Ч.5 | Выбывание Выбывание |  |  |  |  |
| Ч.8 | ГК | 9,27 | 12,83 | 13,02 | 11,52 |
|  | Плацебо | 14,79 | 13,34 | 16,01 | 13,02 |
| Ч.12 | ГК | 9,03 | 11,04 | 9,81 | 11,76 |
|  | Плацебо | 12,83 | 11,51 | 11,23 | 11,82 |
| Ч.13 | ГК | 11,28 | 13,24 | 12,71 | 12,77 |
|  | Плацебо | 11,78 | 13,85 | 13,25 | 12,88 |
| Ч.15 | ГК | 11,2 | 12,81 | 12,11 | 12,54 |
|  | Плацебо | 11,18 | 10,83 | 11,98 | 12,43 |
| Ч.17 | Выбывание |  |  |  |  |
| Ч.20 | ГК | 8,02 | 12,43 | 9,63 | 8,68 |
|  | Плацебо | 10,91 | 13,81 | 10,66 | 10,76 |
| Ч.21 | ГК | 12,31 | 12,38 | 11,87 | 11,65 |
|  | Плацебо | 14,5 | 14,63 | 12,36 | 14,19 |
| Ч.22 | ГК | 10,23 | 10,8 | 10,32 | 12,25 |
|  | Плацебо | 11,82 | 11,3 | 9,77 | 11,89 |

|  |  |
| --- | --- |
| Исходное | Исходное |
| После 4-х недель | После 4-х недель |
| После 6-ти месяцев | После 6-ти месяцев |
| Рисунок 3 Пациент 14 (группа А): увеличение эхогенности SLEB наблюдалось после первых 4 недель лечения с ГК, а также через 6 месяцев (см изменения в областях, ограниченных желтыми линиями) | Рисунок 4 Пациент 15 (группа В): увеличение эхогенности SLEB наблюдалось после первых 4 недель лечения с ГК, а также через 11 месяцев (см изменения в областях, ограниченных желтыми линиями) |

Обсуждение

ГК используемая как в мезотерапии, так и/или в качестве наполнителя, становится все более популярной в коррекции старения кожи и фотостарения. Мезотерапия представляет собой давно устоявшуюся эстетическую технику, которая была изобретена во Франции в 1952 году [[15](#_bookmark15)]. Она, как сообщается, полезна в коррекции различных недугов, главным образом, в области ревматологии и эстетической медицины [[5](#_bookmark7)]. Мезотерапия состоит из подкожных инъекций смесей биосовместимых соединений (в том числе питательных веществ, гормонов, витаминов, ферментов и энзимов), которые представляются в небольших дозировках, с помощью очень тонких игл, прямо над/рядом с целевыми областями [[15](#_bookmark15)]. Эта методика позволяет вводить составляющие, которые высвобождаются в течение длительного периода времени в окружающие ткани посредством процесса, похожего на депо-эффект [[16](#_bookmark16), [17](#_bookmark17)]. Мезотерапия в омоложения кожи предназначена для поддержания и/или восстановления текстуры кожи [[18](#_bookmark18), [19](#_bookmark19)]. Некоторые клинические исследования показали, что внутрикожное введение ГК увеличивает задержку воды в тканях, а также активность фибробластов [[20](#_bookmark20), [21](#_bookmark21)]. В частности, выяснилось, что она стимулирует фибробласты выделять коллаген типа 1 (COL-1), матричные металлопротеазы-1 (ММР-1), тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP) [[22](#_bookmark23)–[23](#_bookmark25)]. Исследование 50 пациентов подтверждает безопасность и эффективность ГК мезотерапии для профилактики и лечения старения кожи, и продемонстрировало уменьшение IL1β, IL-6, ММР1 а также увеличение Col-1 [[23](#_bookmark25)].

Наше исследование подтверждает, что мезотерапия с ГК может быть полезна в лечении старения и фотостарения кожи, что подтверждается количественным данным УЗИ, показывающими существенные изменения в плотности SLEB с течением времени (Рисунки [3](#_bookmark4), [4](#_bookmark5)). После 4 недель (1 инъекция в неделю), у 13 из 18 пациентов из обеих групп А и В, наблюдалось статистически значимое улучшение эхогенности SLEB (средний +24%) на руке, обработанной ГК, по сравнению с небольшим улучшением (в среднем +6%) на другой руке, обработанной физиологическим раствором. У тех же 13 пациентов, еще через 4 месяца ежемесячных инъекций, улучшение по сравнению с исходным составило +18% (на руках, обработанных ГК) по сравнению с +4% (на необработанных руках). Что интересно, что у пациентов группы В, которые завершили 10 месяцев лечения, улучшение на руках, обработанных ГК осталось стабильным (в среднем +18%), в отличие от быстрого спада (0%), который наблюдался на необработанных руках. Эти данные подтверждают улучшение эхогенности SLEB с течением времени, которая обуславливается инъекциями ГК. Учитывая минимальное изменение SLEB от инъекций физраствора, эффект плацебо, а также гипотетическая роль травмы исключаются.

В заключение, причина повышенной эхогенности SLEB результате многократных инъекций мезотерапии ГК неизвестна. Это может быть обусловлено несколькими факторами, в том числе повышенной плотностью или перегруппировкой кожных коллагеновых волокон после активации фибробластов или неспецифической воспалительной реакцией. Исследования гистопатология должны окончательно прояснить данный вопрос.

**Список благодарностей от авторов**. Авторы хотели бы поблагодарить д-ра Гвидо Робечччи за неоценимую помощь.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют, что не имеют таких конфликтов интересов, о которых надлежит заявить.

Ссылки

1. Stern R, Maibach HI (2008) Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation. Clin Dermatol 26:106–122
2. Prehm P (1984) Hyaluronate is synthesized at plasma membranes. Biochem J 220:597–600
3. Streker M, Reuther T, Krueger N, Kerscher M (2013) Stabilized hyaluronic acid-based gel of non-animal origin for skin rejuvenation: face, hand, and de´colletage. J Drugs Dermatol 12(9):990–994
4. Kaya G, Saurat JH (2007) Dermatoporosis: a chronic cutaneous insufficiency/fragility syndrome. Clinicopathological features, mechanisms, prevention and potential treatments. Dermatology 215(4):284–294
5. Atiyeh BS, Ibrahim AE, Dibo SA (2008) Cosmetic mesotherapy: between scientific evidence, science fiction, and lucrative business. Aesthetic Plast Surg 32:842–849
6. Lacarrubba F, Nardone B, Tedeschi A, Nordstrom R, Micali G (2007) Ultrasound evaluation of mesotherapy for skin rejuvenation. In: Tosti A, De Padova MP (eds) Atlas of mesotherapy in skin rejuvenation. Informa Healthcare Ltd, London
7. Jemec GB, Gniadecka M, Ulrich J (2000) Ultrasound in dermatology. Part I: High frequency ultrasound. Eur J Dermatol 10(6):492–497
8. Lacarrubba F, Verz`ı AE, Tedeschi A, Catalfo P, Nasca MR, Micali G (2013) Clinical and ultrasonographic correlation of acne scars. Dermatol Surg 39:1683–1688
9. deRigal J, Escoffier C, Querleux B, Faivre B, Agache P, Le´veˆque JL (1989) Assessment of aging of the human skin by in vivo ultrasonic imaging. J Investig Dermatol 93(5):621–625
10. Sandby-Moller J, Wulf HC (2004) Ultrasonographic subepidermal low-echogenic band, dependence of age and body site. Skin Res Technol 10:57–63
11. Gniadecka M, Jemec GBE (1998) Quantitative evaluation of chronological ageing and photoageing in vivo: studies on skin echogenicity and thickness. Br J Dermatol 139:815–821
12. Gniadecka M (2001) Effects of ageing on dermal echogenicity. Skin Res Technol 7:204–207
13. Waller JM, Maibach HI (2005) Age and skin structure and function, a quantitative approach (I): blood flow, thickness, and ultrasound echogenicity. Skin Res Tech 11:221–235
14. Lacarrubba F, Tedeschi A, Nardone B, Micali G (2008) Mesotherapy for skin rejuvenation: assessment of the subepidermal low-echogenic band by ultrasound evaluation with crosssectional B-mode scanning. Dermatol Ther 21(Suppl. 3):S1–S5
15. Pistor M (1976) What is mesotherapy? Chir Dent Fr 46:59–60
16. Fabbrocini G, Forgione P, Capasso C (2007) Methodologies. In: Tosti A, De Padova MP (eds) Atlas of mesotherapy in skin rejuvenation. Informa, London, p 15–23
17. Tardjman M (2003) Rejeunissementcutane` du de´collete´ par mesotherapie. J Med Esthet Chir Dermatol 30:118
18. Galadari H, Al Faresi F (2011) Mesotherapy. Skinmed 9:342–343
19. Iorizzo M, De Padova MP, Tosti A (2008) Biorejuvenation: theory and practice. Clin Dermatol 26:177–181
20. Tammi MI, Day AJ, Turley EA (2002) Hyaluronan and homeostasis: a balancing act. J Biol Chem 277:4581–4584
21. Yoneda M, Shimizu S, Nishi Y, Yamagata M, Suzuki S, Kimata K (1988) Hyaluronic acid-dependent change in the extracellular matrix of mouse dermal fibroblasts that is conducive to cell proliferation. J Cell Sci 90:275–286
22. Gao F, Liu Y, He Y et al (2010) Hyaluronan oligosaccharides promote excisional wound healing through enhanced angiogenesis. Matrix Biol 29:107–116
23. Savoia A, Landi S, Baldi A (2013) A new minimally invasive mesotherapy technique for facial rejuvenation. Dermatol Ther 3(1):83–93