

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ПИЩЕВЫХ ПРОИЗВОДСТВ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
КАФЕДРА КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ С КУРСОМ КОСМЕТОЛОГИИ

---

На правах рукописи

БАВИЛОВА

Ада Анатольевна

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ  
ХРОНОСТАРЕНИЯ И ФОТОПОВРЕЖДЕНИЯ КОЖИ  
СКИНБУСТЕРАМИ И РЕТИНОИДАМИ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Д и с с е р т а ц и я  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Доктор медицинских наук  
Губанова Елена Ивановна

Москва, 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....		4
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....		16
1.1	Современные представления о хроностарении и фотостарении кожи.....	16
1.2	Фототип кожи.....	19
1.3	Некоторые патогенетические аспекты старения кожи (теория гликации).....	22
1.4	Профилактика и лечение гликационного стресса.....	27
1.5	Современные методы коррекции хроно- и фотостарения.....	29
1.5.1	Скинбустеры в коррекции инволюционных изменений кожи.....	31
1.5.2	Ретиноиды для коррекции фотоповрежденной кожи.....	33
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....		37
2.1	Методы исследования.....	37
2.1.1	Клинические методы исследования.....	37
2.1.2	Инструментальные методы исследования.....	42
2.1.3	Фотографирование.....	46
2.2	Методика применения наружных ретиноидов и инъекций скинбустеров.....	47
2.3	Оценка переносимости процедуры.....	51
2.4	Оценка терапевтической эффективности лечения. Шкала GAIS	51
2.5	Методы статистической обработки данных.....	53
<b>Глава 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....		55
3.1	Клиническая характеристика пациенток с инволюционными изменениями кожи.....	55
3.2	Изучение признаков фотостарения. Разработка и применение авторской визуальной шкалы 4 стадий старения усталого морфотипа лица с признаками фотоповреждения кожи.....	59
3.3	Изучение клинической эффективности и переносимости внутридермальных инъекций скинбустеров.....	66

3.3.1	Оценка эффективности терапии в различных возрастных группах по шкале эстетического улучшения GAIS пациентами и динамики инструментальных показателей кожи .....	76
3.4	Изучение клинической эффективности и переносимости ретиноидов у пациентов с преобладанием признаков фотостарения.....	78
3.4.1	Оценка эффективности терапии в различных возрастных группах по шкале эстетического улучшения GAIS и динамики инструментальных показателей кожи.....	95
3.5	Перспективы дальнейшей разработки темы.....	99
	<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	100
	<b>ВЫВОДЫ</b> .....	114
	<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	116
	<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	117
	<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	118

## ВВЕДЕНИЕ

В течение жизни человека кожа подвергается устойчивому процессу морфологических, структурных и биохимических изменений, которые выражаются истончением, неравномерным тоном, гиперпигментированными пятнами, потерей эластичности и снижением тургора [91,43]. Область лица подвергается интенсивному внешнему воздействию (метеофакторы, УФ[8], которое в сочетании с внутренними факторами старения приводит к довольно раннему появлению инволюционных изменений кожи [2–4].

На сегодняшний день в достаточной степени изучены основные причины возрастных изменений кожи лица (ВИКЛ) - это фото- [57,88] и хроностарение [73,91].

Основными маркерами фотостарения являются: актинический кератоз, солнечное лентиго, эластоз, гиперпигментация, мелазма, морщины, снижение эластичности, потеря объема мягких тканей и, как следствие, изменение контуров лица [17,57]. Несмотря на хорошо изученные признаки фото- и хроностарения [4], особое внимание вызывает поиск сочетанных методов терапии, замедляющих развитие инволюционных изменений [1,9]. Однако, опубликованных работ, посвященных изучению безопасной комбинации и ее отдаленной эффективности в научной литературе встречается достаточно ограничено [13,22,46,97]. С учетом выраженности признака фотостарения предлагается различная тактика коррекции эстетических недостатков. Как правило, чаще коррекция является комплексной, однако выбор терапии определяется преобладанием того или иного клинического признака, хроно- и/ или фотостарения [9,16].

В последние годы все чаще препаратами выбора при лечении признаков фотоповрежденной кожи являются наружные средства с ретинолом и ретинловые пилинги [12,48,49]. Важным моментом, как для врача, так и для пациента, по-прежнему, являются переносимость данного метода терапии и

выбывание пациента из социальной активности на время постпроцедурного периода.

Базовыми методами патогенетической коррекции ВИКЛ и улучшения качества кожи являются: инъекции филлеров и скинбустеров на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты (сГК) [11,87], биоревитализантов и применение косметических средств на основе ретинола [120]. Возрос интерес к протоколам сочетанного применения инъекций стабилизированной ГК (скинбустеров, филлеров) и ретиноевых пилингов [97].

Дерматологами разрабатываются различные схемы использования наружных ретиноидов и инъекционных методов для оптимизации результатов терапии фото- и хроностарения, однако опубликованных работ в научной литературе встречается недостаточно [97].

Дифференцированная терапия, направленная на замедление фото- и хроностарения кожи, а так же превентивные методы коррекции инволюционных изменений кожи являются современными направлениями в дерматологии и актуальными научными задачами на стыке дерматологии и косметологии.

### **Степень разработанности темы**

Поиск превентивных методов и оптимальных протоколов коррекции фото- и хроностарения является одним из актуальных направлений в дерматологии и косметологии.

С учетом стадии фотостарения и признаков хроностарения предлагается различная комбинация наружных средств, аппаратных и/или инъекционных методов [5,14]. В последние годы все чаще препаратами выбора при лечении гиперпигментации лица являются наружные ретиноиды (средства с ретинолом и ретиноевые пилинги) и препараты основе стабилизированной гиалуроновой кислоты. Дерматологами разрабатываются различные схемы их использования, однако работ, посвященных изучению эффективности и

безопасности используемых комбинаций в научной литературе встречается недостаточно [97].

В настоящее время на международном рынке зарегистрировано более ста наименований наполнителей/филлеров, среди которых больший удельный вес составляют препараты на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты (сГК). Биodeградируемые скинбустеры на основе сГК, гидроксиапатита кальция и полимолочной кислоты являются безопасными для внутрикожного и подкожного введения. В последнее десятилетие определились мировые лидеры среди скинбустеров, предназначенных для восполнения влаги и коррекции морщин и складок лица - это линейки группы Рестилайн, Ювидерм и Белотеро. Высокие медстандарты фармкомпаний (Allergan, Merz, Galderma и др.) дистрибьютирующих медицинские изделия, применяются ко всем используемым в эстетических целях скинбустерам, которые проходят необходимые клинические испытания [130]. За последнее десятилетие опубликован ряд проспективных, слепых и сравнительных исследований по изучению эффективности и безопасности в коррекции ВИКЛ и тела [12,74]. Доказанная эффективность на протяжении более 2-х десятилетий и многомиллионные успешные процедуры мировых брендов ГК стимулируют ученых и производителей к поиску новых улучшенных инъекционных составов и изучению комбинированных протоколов их применения для лечения зрелой кожи и коррекции первых признаков хроностарения лица.

При проведении любой инъекционной коррекции скинбустером специалист должен обосновывать дифференцированный подход к глубине введения, выбору объемов, а так же этапность процедур при комбинированной терапии. Выбор препаратов проводится вместе с пациентом с учетом индивидуальных морфотипологических и возрастных особенностей его лица.

Среди инъекционных методов особой популярностью пользуются процедуры биоревитализации, введения наполнителей, скинбустеров. Специалисты отдают предпочтение в борьбе с признаками старения кожи инъекциям сГК неживотного происхождения (NASHA), а в последнее десятилетие комбинированное применение в международной практике филлеров скинбустеров все больше убеждает врачей и пациентов в эффективности и безопасности этих продуктов для патогенетического лечения возрастной атрофии тканей (L 90.9, L 57.9), ксероза кожи (L 85.3) [87].

Курсовое лечение сГК с интервалом 4 недели все больше используется при разработке протоколов комплексной коррекции морщин и складок филлерами различной плотности, лечения первых признаков старения и увлажнения кожи. Так, в последних опубликованных 2018-2019 гг. научных статьях представлены результаты немецких и французских исследователей с новыми доказательными критериями эффективности клинко-инструментальными методами.

В опубликованном в 2019 году исследовании учёные Университета Гамбурга представили положительное действие нового филлера на основе гиалуроновой кислоты (ГК) СРМ®-НА20G (Belotero Revive, ® без лидокаина) для лечения ранних признаков старения кожи лица. В 36-недельное открытое слепое клиническое исследование были включены 25 здоровых женщин, которым проводился курс из 3-х инъекций с интервалом 4 недели. С каждой стороны мультипунктурно вводилось по 0,5 мл препарата. Результаты продемонстрировали, что гель на основе сГК СРМ®-НА20G значительно увеличил общую эластичность и упругость (на 9 и 12 неделе), а увлажненность, тонус и сияние кожи сохранялись до 24 недель. Также наблюдалось значительное уменьшение дряблости, шероховатости кожи. Исследователи сообщили о высоком уровне удовлетворенности пациентов и безопасном профиле препарата [79].

Среди научных публикаций последних лет имеется ограниченное количество слепых сравнительных исследований по эффективности и переносимости филлеров [79]. Одним из новаторских и ценных в научно-практическом плане, было недавно опубликованное исследование, проведенное под руководством Патрика Треведика во Франции 2014-2015 гг. [125]. Среди поставленных целей были: сравнение эффективности и переносимости различной вязкости филлеров ГК с лидокаином в коррекции морщин лица, сравнение двух техник (канюльной 27G и игольной) на примере носогубной складки. Для поддержки клинической эффективности изучались объективные данные профилометрии и высокочастотного ультразвука. В многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании принимали участие 67 пациентов (57 женщин и 10 мужчин), сравнивались два филлера сГК, содержащие 0,3 мг лидокаина, которые вводились на разные половины лица одного пациента: ART Filler Universal (AFU, Filorga) концентрацией ГК 25мг/мл сравнивался с JUVEDERM Ultra 3 (JUV, Allergan) 24 мг/мл - в коррекции носогубной складки (3-4 ст. по Ламперье); ART Filler Fine Lines (AFFL, Filorga) сравнивался с FIRST LINES PureSense (FLPS, Teoxane) концентрацией ГК 20 мг/мл - в коррекции морщин «гусиные лапки» (2 ст. по Ламперье). Выраженность морщин определялась независимыми ослепленным экспертом по шкале Лемперье на визитах D0, D30 / D45, D90 и D180. Среди критериев эффективности оценивались: удовлетворенность по шкале GAIS, изменения глубины морщин (Profilometry; Skinstation), толщина и плотности дермы (20MHz; HFUS; Monaderm).

На D30 и D180 были обследованы 61 и 67 пациентов соответственно. Оценка носогубных складок и морщин «гусиных лапок» показала статистически значимое клиническое улучшение на визитах D30, D90, и D180 у 97, 5% пациентов. Новые филлеры AFU и AFFL зарекомендовали себя не хуже известных JUV и FLPS. У большинства пациентов наблюдалось

улучшение по шкале GAIS, сохраняющееся до визита D180. Объективно подтверждено значительное увеличение синтеза коллагена в области морщин «гусиных лапок» и носогубных складок по данным высокочастотного датчика 20МГц. Отмечена хорошая переносимость препаратов с лидокаином. Препараты AFU и AFFL не уступают по своим свойствам и эффективности известным аналогам, содержащим сГК, обладают длительным стимулирующим действием на неоколлагенез.

Таким образом, последние тенденции в развитии научного направления изучения инъекций ГК связаны с изучением препаратов с лидокаином, а также объективизация эффективности высокочастотными датчиками.

В 1931 году швейцарский химик Пауль Каррер (1889—1971) описал химическую структуру витамина А. Его достижение было отмечено Нобелевской премией по химии в 1937 году. Наружная ретиноевая кислота была разработана в 1950-х годах в Германии, с целью терапии солнечного кератоза. В конце 1980-х в США были опубликованы результаты применения ретиноевой кислоты, доказывающие формирование новой соединительной ткани. Ретиноевая кислота появилась в Европе под торговой маркой "Retin-A". Это соединение относится к фармакологической группе витаминов и имеет наименование по номенклатуре ИЮПАК (IUPAC): ретиноевая кислота. Применение: местное, пероральное. Связывание с белками плазмы: >95%. Период полураспада: 0,5-2 часа. Формула:  $C_{20}H_{28}O_2$ . Молекулярная масса: 300.4412 г/моль. Температура плавления: 180°C (356°F). Метаболически активная форма витамина А. Ретиноевая кислота является необратимо окисленной формой ретинола. Подобно стероидным гормонам, она взаимодействует с рецепторами в ядре клеток-мишеней. Образовавшийся комплекс связывается с определёнными участками ДНК и стимулирует транскрипцию генов. Белки, образующиеся в результате стимуляции генов под влиянием ретиноевой кислоты, влияют на рост, дифференцировку, репродукцию и эмбриональное развитие. Физиологическая форма

ретиноевой кислоты (транс-ретиноевая кислота) регулирует транскрипцию генов, связываясь с ядерными рецепторами, известными как рецепторы ретиноевой кислоты (RARs), которые связаны с ДНК, как гетеродимеры ретиноид «X» рецепторов (RXRs). RAR и RXR перед тем, как связываться с ДНК, должны димеризоваться. RAR образует гетеродимер с RXR (RAR-RXR), и реже – гомодимер (RAR-RAR). RXR, с другой стороны, способен образовывать гомодимер (RXR-RXR), а также гетеродимеры с многими другими ядерными рецепторами, в том числе рецептором гормона щитовидной железы (RXR-TR), рецептором витамина D3 (RXR-РДР), рецептором активатора пролиферации пероксисомы (RXR-PPAR) и рецептором «X» печени (RXR-LXR). Гетеродимер RAR-RXR распознает элементы отклика ретиноевой кислоты (RAREs) в ДНК, в то время как гомодимер RXR-RXR распознает элементы отклика ретиноида «X» (RXREs) в ДНК. Хотя было показано, что некоторые RAREs, находящиеся около генов-мишеней, могут контролировать физиологические процессы, это свойство не было продемонстрировано на RXREs. Гетеродимеры RXR с ядерными рецепторами, кроме RAR (т.е. TR, VDR, PPAR, LXR), связываются с различными элементами ответа в ДНК, и контролируют процессы, не регулируемые витамином А. При связывании ретиноевой кислоты с компонентом RAR гетеродимера RAR-RXR, рецепторы претерпевают конформационные изменения, что вызывает отделение корепрессоров от рецепторов. Затем коактиваторы могут связываться с рецепторным комплексом, который может помочь ослабить связи структур хроматина с гистонами или может взаимодействовать с транскрипционным механизмом. RAR (retinoid acid receptor, RAR-альфа, RAR-бета и RAR-гамма и множество их изоформ). Они специфически связывают all-trans- ретиноевую кислоту. RXR (retinoid X receptor, RXR-альфа, RXR-бета и RXR-гамма). Они специфически связывают cis- ретиноевую кислоту [79].

До настоящего исследования в литературе отсутствовали данные об отдалённых результатах (12 мес.) воздействия различных техник при применении скинбустеров на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты и наружных ретиноидов на инволютивные изменения кожи, что наряду с вышеизложенным послужило основанием для проведения настоящего исследования.

**Цель работы:** разработать и научно обосновать целесообразность комбинированного применения ретиноидов и инъекций скинбустерами при различных методологических подходах у пациентов с признаками хроно – и фотостарения кожи лица.

### **Задачи исследования**

1. На основании исследования возрастных изменений кожи лица у женщин, разработать и обосновать визуальную шкалу стадий фотостарения.
2. Изучить эффективность различных техники внутридермального введения скинбустеров у пациентов с преобладанием признаков хроностарения и сравнить канюльную технику со стандартной на основании изучения эстетической шкалы GAIS, корнеометрии, кутометрии и течения постпроцедурного периода.
3. Исследовать эффективность различных методологических подходов наружных ретиноидов у пациентов с преобладанием признаков фотостарения с учетом динамики шкалы GAIS, корнеометрии, кутометрии, колорометрии, индекса MASI.
4. Оценить терапевтическую эффективность различных методологических подходов в коррекции инволюционных изменений фото- и хроностарения и разработать алгоритм их дифференцированного применения.

### **Научная новизна**

Установлена гетерогенность признаков хроно- и фотостарения, среди которых значимыми эстетическими маркерами являются суммарный визуальный индекс старения, глубина морщин и пигментация у женщин применяющих и не применяющих антивозрастную коррекцию. Разработана визуальная шкала клинической оценки фотостарения лица с учетом морфотипа, возрастных этапов и качественных характеристик старения кожи. Впервые изучена эффективность и безопасность двух инъекционных техник введения стабилизированной гиалуроновой кислоты для коррекции хроностарения лица. Изучены различные схемы применения наружных ретиноидов у пациентов с преобладанием признаков фотоостарения. Впервые разработан метод комбинированного этапного лечения фото- и хроностарения женщин наружными ретиноидами и инъекциями стабилизированной гиалуроновой кислоты и доказана эффективность по отдаленным результатам лечения в сроке до 12 месяцев.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении представлений о механизме и эффективности воздействия наружных ретиноидов и повторных инъекций стабилизированной гиалуроновой кислоты на инволюционные изменения кожи в зависимости от возраста пациентов. На основании разработанной авторской визуальной шкалы 4-х стадий старения усталого морфотипа лица с признаками фотоповреждения кожи врач и пациент смогут оценить стадию старения и дифференцированно подойти к выбору методов коррекции. Разработанный метод лечения скинбустерами, позволяющий добиться улучшения качественных характеристик кожи и уменьшения эстетических признаков старения на длительный срок (до 6 мес до 1 года). Альтернативный метод инъекционного

введения скинбустеров с помощью микроканюли для коррекции возрастных изменений кожи лица является эффективным и может быть применен во всех учреждениях косметологического профиля. Разработанный комбинированный метод применения препаратов на основе ретиноевой кислоты и ретинола с этапным применением скинбустеров у пациентов с признаками фото- и хроностарения является эффективным и простым в исполнении, что позволяет широко рекомендовать для всех организаций дерматологического и косметологического профиля.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Рабочая визуальная шкала 4-х стадий старения усталого морфотипа лица с признаками фотоповреждения даёт возможность уже на первичном приёме провести объективную оценку и характеристику клинических признаков фотостарения, определить стадию старения, выбрать тактику косметологической коррекции.
2. Курс инъекций стабилизированной гиалуроновой кислоты, проведенный с применением разных техник, оказывает положительное влияние на динамику основных клинических симптомов хроностарения, длительно повышает эластичность и сохраняет гидратацию кожи. Введение гиалуроновой кислоты с помощью канюли является альтернативной и безопасной техникой косметологической коррекции кожи лица.
3. Более выраженное осветление кожи, выявленное при сочетанном использовании ретинолового пилинга и крема, содержащего 0.3% ретинола (Р 0.3%), даёт обоснование включения данного средства на основе ретинола в комбинированную терапию фотоповрежденной кожи лица.

### **Степень достоверности и внедрение результатов исследования**

Степень достоверности результатов исследования основывается на результатах применения в исследованиях научно-методического подхода,

обеспечивающего репрезентативность и достоверность данных, корректность методик исследования, а также применением современных методов статистической обработки и анализа. Полученные в результате диссертационного исследования данные включены в учебно-образовательную программу кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии медицинского института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств», УМЦ «Валлекс М», а также используются в практической деятельности медицинской клиники «Валлекс Мед» (г. Москва) и медицинского центра «MEDA» (Московская область, г. о. Власиха). Апробация работы состоялась на научной конференции сотрудников кафедры кожных и венерических болезней медицинского института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств», ноября 2018 года. Основные результаты работы были доложены на: •IX Международном форуме дерматовенерологов и косметологов. 16-18 марта 2016г., г. Москва •XXXVI Научно-практической конференции с международным участием «Рохмановские чтения». 24-25 января 2019г., г. Москва •XI Международном форуме дерматовенерологов и косметологов. 13-15 марта 2019г., г. Москва.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, сформулированы цели и задачи, научная новизна и практическая значимость, положения, выносимые на защиту. Автор разработал критерии оценки эффективности процедур с использованием скинбустеров, ретинолового пилинга и его сочетанного применения с кремом на основе ретинола. Проведено обследование 360 женщин, предъявлявших

жалобы на признаки хроно- и фотостарения кожи лица с оценкой выраженности пигментации при помощи MASI (Melasma Area and Severity Index, Melasma severity), тяжести течения хроностарения при помощи шкалы возрастных изменений Мерц (Merz Aesthetics Scale) и классификации Р.Глогау, авторской визуальной шкалы фотостарения. Осуществлена статистическая обработка материала и анализ полученных результатов. Разработан дизайн исследования, соответствующий современным требованиям доказательной медицины, написаны статьи по материалам диссертации, подготовлены доклады и презентации для выступлений на научных конференциях регионального и общероссийского уровней.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует шифру научной специальности: 14.01.10 – кожные и венерические болезни и формуле специальности.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 в изданиях утвержденных перечнем ВАК.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста. Состоит из списка используемых сокращений, введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 136 источника, в том числе 44 отечественных и 92 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 37 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современные представления о хроностарении и фотостарении кожи

Инволюционные изменения кожи (ИИК) лица характеризуются своей гетерогенностью, возрастной этапностью появления признаков хроно- и фотостарения. Хронологическое старение в коже связано с клеточным старением, проявляется уменьшением метаболической активности и процессов восстановления, включая восстановление ДНК [56]. Прогрессирование этих процессов в коже приводит к явным физиологическим изменениям, которые могут проявляться, как мелкие морщины, сухость кожи, дряблость и потеря эластичности. Эти изменения приводят не только к общему истончению кожи, но также влияют на ответную реакцию к повреждению внешними факторами, ведут к снижению репаративных процессов. Возрастная кожа легко травмируется, более чувствительна к солнечному ожогу при воздействии ультрафиолетового излучения. Инволюционные изменения приводят к началу старения в фибробластах [45, 92, 98]. Доказано, что снижение активности фибробластов к синтезу коллагена связано с уменьшением уровня эстрогенов, что может быть замедлено назначением гормонозаместительной терапии.

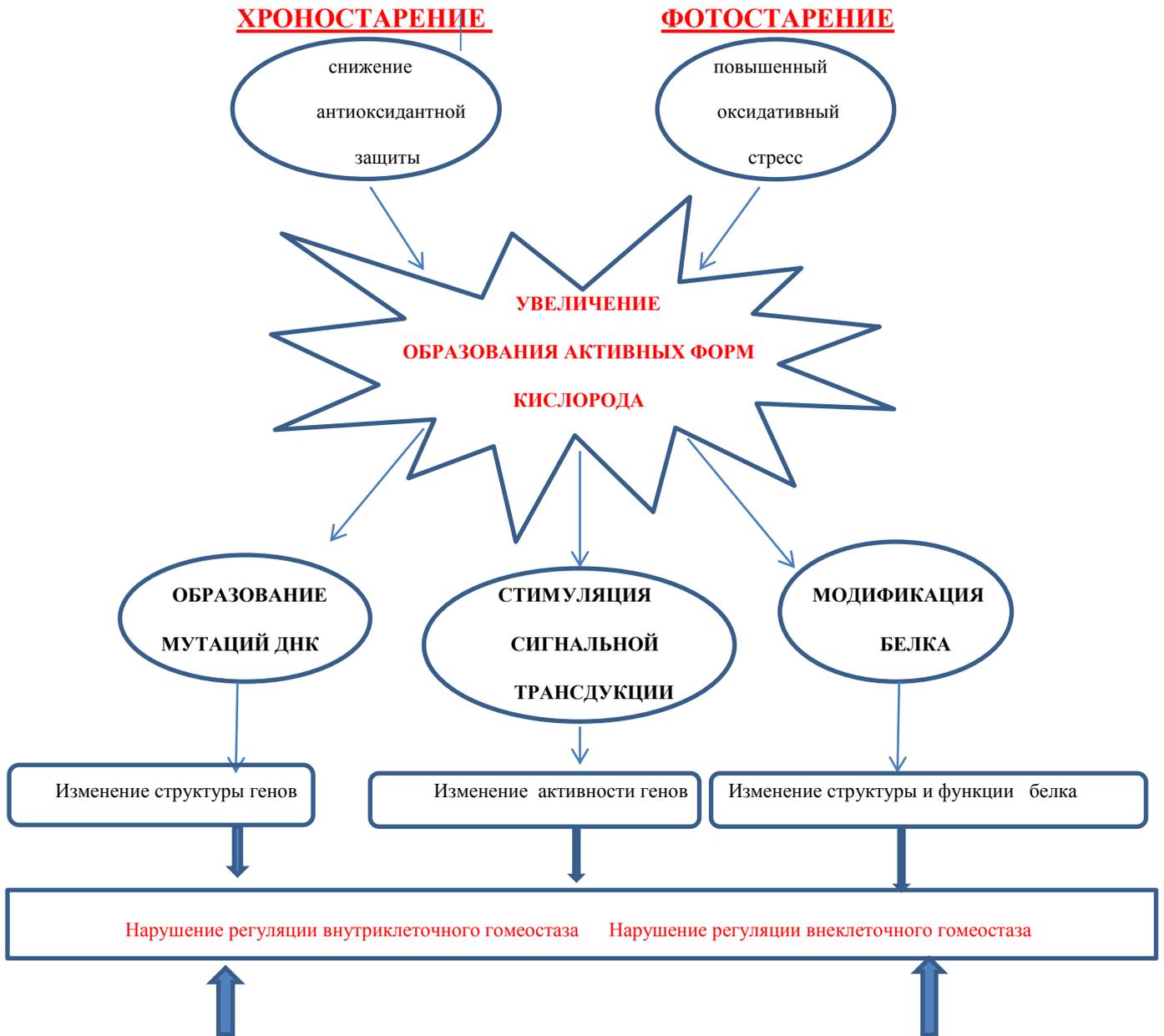
У пожилых людей скорость обновления эпидермиса обычно увеличена до 40 дней, что приводит к гиперкератозу, а в дерме происходят атрофические изменения, приводящие к ее истончению. В молодом возрасте толщина эпидермиса составляет 35-50 мкм, в возрастной коже она уменьшается до 25-40 мкм. Однако, количество клеточных слоев остается неизменным, как у молодой, так и у возрастной кожи. Увлажненность кожи, так же снижается с возрастом. Число активных меланоцитов уменьшается примерно на 10-20% за каждые 10 лет, частично объясняя повышенную уязвимость к УФ-излучению в пожилом возрасте [77,100]. Оставшиеся

меланоциты иногда увеличиваются в размерах и неравномерно распределяются, что объясняет появление множественных пигментных пятен в возрастной коже, особенно подвергшейся УФ-излучению. При хроностарении общая толщина кожи уменьшается в среднем на 20%. В областях кожи, подвергшихся фотостарению это снижение более выражено из-за комбинации процессов фото- и хроностарения, но при этом роговой слой может заметно утолщаться появляются участки гиперкератоза [82,129].

Широко известно, что хроническое воздействие ультрафиолетового излучения является одним из основных факторов, влияющих на изменения в структуре и функциях кожи, которые проявляются мелкими морщинами, увеличением пигментации и изменением физических свойств кожи. Эти изменения, особенно в области кожи лица, могут проявляться на структурном, клеточном и молекулярном уровнях. Кроме того, существует дисбаланс клеточного окислительно-восстановительного статуса, который в свою очередь, может влиять на экспрессию генов, чувствительных к стрессу в соответствии с рисунком 1 [84].

В целом отмечается заметное снижение уровней нового коллагена, который находится ближе к поверхности кожи и, по-видимому, выдерживает основной поток УФ-излучения [52gil]. Считается, что общий процесс истончения дермы приводит к провисанию и образованию мелких борозд кожи, поверхностных морщин и складок.

Существуют исследования, демонстрирующие транскриптомические изменения у пациентов с хроно- и фотостарением, т.е. изменения в совокупности всех транскриптов, синтезируемых клетками, включая мРНК и некодирующие РНК. Гены, участвующие в развитии кожи изменяются при воздействии УФ излучения. Кроме того, наблюдается снижение уровня липидного обмена и работа митохондрий в фотоповрежденной коже. Динамические транскриптомические изменения наблюдаются и у пациентов с хроностарением [71].



**Рисунок 1. Схема окислительного стресса, вызванного хроностарением и УФ-воздействием**

## 1.2. Фототип кожи

Изучение биологических эффектов солнца в коже является одним из наиболее актуальных вопросов в дерматологической литературе. Интерес к этим эффектам вырос, так как доказано, что солнце ускоряет внутреннее старение кожи и является основным фактором развития рака кожи. Это сфокусировало внимание на выявлении фенотипических факторов, обуславливающих реакцию кожи на солнечный свет, и, следовательно, на определение так называемого фототипа. После фундаментальной работы Фицпатрика в 1975 году, посвященной изучению воздействия солнца, более поздние исследования показали, что реакция кожи на УФ-лучи может быть определена методом колориметрии. Это простое доступное неинвазивное измерение цветовых показателей позволяет прогнозировать тип кожи с реакцией на солнце и оценивать риск меланомы [29].

Меланин – один из основных пигментов кожи, определяющий ее цвет. Его основной функцией является обеспечение защиты от УФ-излучения (280–400 нм). Меланин содержится в клетках базального слоя эпидермиса – меланоцитах, где образуется в цитозольных органеллах – меланосомах [76,83,99]. По дендритическим отросткам меланоцитов меланосомы поступают в соседние клетки – кератиноциты эпидермиса. Существует два типа меланина: эумеланин и феомеланин. Эумеланин представляет собой нерастворимый пигмент коричневого или черного цвета, феомеланин – растворимый пигмент, имеющий оттенки в диапазоне от желтого до коричневого. Количество меланоцитов у людей различных рас одинаково, цвет кожи человека определяется соотношением пигментов (эумеланина и феомеланина). Фототип кожи, как правило, определяется склонностью к пигментации и соотношением эумеланина и феомеланина, которое генетически детерминируется полиморфизмом рецептора меланокортина 1 (MC1R) [99, 110,113].

Для понимания риска развития дисхромий пациенты с признаками фотостарения могут быть классифицированы по фототипу кожи. «Шкала Фицпатрика» (таблица 1) включает шесть фототипов, которые описывают цвет кожи по основному цвету, уровню меланина, воспалительному ответу на УФ-излучение и риск развития пигментации кожи не только на солнечный свет, но и на облучение [65,66,67].

**Таблица 1.** Классификация фототипов кожи по Фитцпатрику

Тип кожи	Цвет	Реакция на солнечное излучение
I	Белый	Всегда возникает солнечный ожог, кожа никогда не загорает
II	Белый	Обычно возникает солнечный ожог, кожа загорает с трудом (иногда)
III	Белый	Иногда появляется легкий ожог (обгорает), средний загар постепенно
IV	Светло-коричневый	Солнечный ожог появляется редко, кожа легко загорает
V	Темно-коричневый	Солнечный ожог появляется очень редко, кожа очень легко загорает
VI	Черный	Солнечных ожогов не бывает, кожа очень легко загорает

В 1996 году дерматолог Р. Глогау опубликовал классификацию фотостарения, в которой описываются возрастные особенности кожи с выделением четырех стадий старения [73]. Основной целью создания этой классификации явилось внедрение новых методов лечения фотоповрежденной кожи и рациональное сравнение клинических результатов омоложения у пациентов (таблица 2).

**Таблица 2.** Классификация фотостарения кожи по Р. Глогау

Стадия	Тип кожи	Особенности
I	Начальная стадия фотостарения (отсутствие морщин)	Преждевременное фотостарение с легкими расстройствами пигментации, с отсутствием кератоза и минимальным количеством морщин в возрасте от 20 до 40 лет
II	Начальная и средняя стадии фотостарения (закладка морщин)	Фотостарение средней степени выраженности, начало развития сенильного лентигиноза, кератоза, формирование мимических морщин вокруг рта. Наблюдается в возрасте от 30 до 40 лет
III	Развитая стадия фотостарения (морщинистая стадия)	Фотостарение выраженное, видимые признаки дисхромии, телеангиэктазии, кератоз, морщины видны даже в покое. Наблюдается в возрасте старше 50 лет
IV	Тяжелая стадия фотостарения (окончательное формирование морщин)	Фотостарение крайней степени выраженности. Кожа желто-серого цвета, единичные образования эпителиального рака кожи, по всей поверхности выраженные морщины, проявляющиеся и в покое. Наблюдается в возрасте от 60 до 80 лет

В нашей стране проблема фотостарения стала более активно исследоваться в конце 90-х годов. В ряде работ, посвященных фотостарению, изучались признаки фотоповреждения кожи и меланогенез, риски развития базальноклеточного рака и меланомы. Отечественным ученым В.В. Владимировым была разработана более удобная для понимания фототипа кожи классификация, с учетом славянского типа, проживающего на территории нашей страны. Классификация основана на реагировании кожи на солнечное (УФ) облучение по эритеме и гиперпигментации с выделением трех фототипов с уточняющими характеристиками по цвету глаз, волос и других параметров.

Классификация, предложенная профессором В.В. Владимировым [7]:

- 1-й фототип кожи – возникновение эритемы без пигментации (наблюдается у людей со светлыми и рыжими волосами, белой кожей с веснушками, голубыми глазами);
- 2-й фототип кожи – возникновение эритемы с последующей пигментацией (наблюдается у людей с русыми или каштановыми волосами, смуглой кожей, карими глазами);
- 3-й фототип кожи – возникновение пигментации без эритемы (наблюдается у людей с каштановыми или черными волосами, смуглой кожей, карими или черными глазами).

1-й фототип кожи соответствует I и II типам кожи по классификации, предложенной Гарвардской медицинской школой, 2-й фототип кожи – III типу кожи, 3-й фототип кожи – IV типу кожи. По мнению сюда же можно отнести V и VI типы кожи.

Определение фототипа кожи является обязательным при планировании терапевтических программ устранения пигментации. Предсказуемость реабилитационного периода, предупреждение осложнений после лазерного воздействия на кожу, химических пилингов, ретиноидов зависит от грамотно выбранных параметров фотолечения, концентрации и активных эксфолиантов с учетом реакции кожи на ультрафиолетовое воздействие.

### **1.3. Некоторые патогенетические аспекты старения кожи (теория гликации)**

В последние годы отмечается неугасающий рост интереса к изучению механизмов старения кожи. Проведено большое количество исследований, направленных на изучение патофизиологии старения и поиск методов борьбы с возрастными патологиями. Соответственно, возрос интерес к конечным продуктам усиленной гликации - AGEs (англ. advanced glycation

end products), которые образуются в больших количествах в организме при сахарном диабете и в процессе старения [72].

Кожа является самым большим органом человеческого тела и представляет собой границу между организмом и окружающей средой. Таким образом, кожа подвергается не только негативному воздействию эндогенных процессов старения, но и различным внешним воздействиям, которые приводят к структурным изменениям, тем самым, влияя не только на внешний вид, но и на физиологические функции кожи.

Изучение причин инволюционных изменений привело к появлению нескольких теорий развития старения, среди которых наиболее полными и общепринятыми считаются теория клеточного старения, теория снижения пролиферативного потенциала, теория гликации, укорочения теломер [45,75]. В последние годы при обсуждении темы старения все больше внимания отводится продуктам гликации, особенно, эта тема интересна фармацевтическим компаниям, которые занимаются созданием новых антивозрастных препаратов. По мнению ряда исследователей, фотостарение и гликационный стресс являются основными причинами деструктивных изменений кожного покрова [68,85].

Симптомы фотостарения, такие как лентиго, морщины, новообразования, часто развиваются в коже после длительного воздействия ультрафиолетового (УФ-А, УФ-В) или инфракрасного излучения. После 40 лет, небольшие пятна могут образовываться на тыльной поверхности рук, и их количество может увеличиваться с возрастом. Эти пятна также образуются у больных с пигментной ксеродермой: редким наследственным заболеванием кожи, вызванным дефектом в ферментах, устраняющих повреждающий эффект от ультрафиолетового излучения на клетки кожи. В результате мутации, становятся неактивны белки, репарирующие ДНК больного, и при всяком повреждении, например, при облучении ультрафиолетом, дефектных молекул ДНК становится всё больше. Это

заболевание проявляется через несколько месяцев после рождения. Результаты предыдущих исследований показывают, что образование этих пятен может быть результатом мутаций гена, участвующего в формировании меланина в эпидермальных кератиноцитах и меланоцитах. УФ-индуцированная мутация гена, контролирующего транскрипционный фактор, такого, например, как фактор стволовых клеток (SCF), может изменить экспрессию гена в кератиноцитах. Один возможный рецептор к фактору стволовых клеток (SCF), обнаруженный в меланоцитах - это c-KIT. Он участвует в развитии пятен, но точный механизм пока неизвестен .

Еще одной причиной изменения цвета кожи и прозрачности может быть задержка обмена веществ в эпидермисе. УФ-свет может изменять обмен веществ в эпидермисе путем инактивации ферментов и способствовать отрыву кератиноцитов и шелушению рогового слоя, хотя этот механизм также полностью не изучен. Все эти изменения индуцируют процесс фотостарения и активизируют накопление поздних продуктов усиленной гликации.

Гликация представляет собой неферментативную реакцию связывания глюкозы и белков, липидов или нуклеиновой кислоты. Гликацию следует отличать от процесса гликозилирования, который представляет собой ферментативную реакцию. Впервые гликацию описал Майяр (англ. Maillard) в 1912 году, когда в результате этой реакции обнаружил потемнение пищи во время термической обработки (образование коричневой поджаристой корочки). Пятьдесят лет спустя учёные доказали участие гликации в различных патологиях человеческого организма. Такими патологиями являются старение и сахарный диабет. Реакция Майларда (Майяра) способствует медленной продукции высокореактивных токсичных соединений, называемых «конечные продукты усиленной гликации» - AGEs (advanced glycation end products).

При изучении стареющего организма, обращает на себя внимание явление аккумуляции поврежденных продуктов (белков), недоступных для действия деградации, формирующих перекрестные сшивки с липидами. Происходит накопление продуктов, повреждённых липидными перекисями. Одним из основных маркеров старения является липофусцин, внутриклеточные скопления которого могут составлять до 50% от содержимого клетки. Липофусцин – это жёлто-коричневый пигмент, содержащий каротиноиды, которые придают ему окраску, и белки, модифицированные липидами. Его образование инициируется железом и является прямым следствием липидной перекисидации. Стабильной модификации подвергаются, в основном, долгоживущие экстрацеллюлярные белки, такие, как коллаген, кристаллин и эластин. В этом случае модифицирующим агентом являются не продукты перекисного окисления липидов, а глюкоза. Глюкоза взаимодействует с белками, аминокислотами и нуклеиновыми кислотами. При взаимодействии глюкозы с аминогруппами образуются продукты Амадори. Продуктом Амадори является также пентозидин, соединение, образуемое в результате перекрёстных сшивок между аргинином, лизином и пентозой [72].

Формирование конечных продуктов усиленной гликации (AGEs) является сложным молекулярным процессом, включающим в себя простые и более сложные многоэтапные реакции. Конечные продукты образуются в зависимости от характера гликации. Активные формы кислорода и переходные металлы ускоряют процесс старения. Когда в процесс вовлекаются окислительные реакции, продукты называются конечными продуктами усиленной гликации (advanced glycoxidation end products).

Накопление поздних продуктов реакции Майяра, так же, как и продуктов окисления, которое происходит в процессе старения, приводит к деструктивным изменениям в тканях. Некоторые агенты (аминогуанидин) существенно снижают реакцию Майяра *in vitro* [132,134].

Наиболее распространённым поздним продуктом реакции является карбоксиметиллизин (CML) - производное лизина [86,135]. Карбоксиметиллизин в составе белков служит биомаркёром общего оксидативного стресса организма. Он накапливается в тканях с возрастом, например, в коллагене кожи. Известно, что, уровень карбоксиметиллизина значительно повышен при диабете. Поэтому ряд ученых рассматривают инволюционные процессы старения кожи как аналогию патологических процессов, протекающих в дерме при диабете.

Накопление поздних продуктов усиленной гликации (AGEs), таких как CML, в кожном покрове в значительной степени провоцирует гликационный стресс в коже. Последние исследования показали, что карбонилированный белок, находящийся в наружном слое эпидермиса, меняет оптические характеристики дермальных клеток, и за счет уменьшения прозрачности кожа выглядит пожелтевшей, тусклой.

Морщины появляются на лице после 30 лет, в тот момент, когда меняется состав белков, эластиновых волокон, волокон коллагена и фибробластов, генерируемых в дерме, в результате воздействия солнечного излучения. Малая доза солнечного излучения повышает концентрацию металлопротеиназ (внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса), в результате происходит изменение регуляции NF- $\kappa$ B и AP-1, и, как следствие, разрушение коллагена и эластина, уменьшение образования проколлагена I типа.

В ромбовидной коже анти-CML (антител-положительные вещества) откладываются в виде сгустков в средних и верхних слоях дермы. Такие изменения характерны при солнечном эластозе. Эти глыбы могут быть выявлены при окрашивании эластина по Ван Гизону. УФ-В излучение стимулирует производство и выброс воспалительных цитокинов (интерлейкинов), таких как IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF $\alpha$  из кератиноцитов в эпидермисе

[87, 105]. В свою очередь, цитокины стимулируют фибробласты в дерме. Увеличивается образование мРНК и синтез матриксных металлопротеиназ MMP-1, MMP-3, или MMP-9, т.е. ферментов, разрушающих коллаген и эластиновые волокна. MMP-1, как известно, разрезает на части фибриллярный белок, следовательно, играет решающую роль при формировании морщин. Эластаза - это еще один фермент, быстро гидролизующий, т.е. разрушающий эластин. При ингибировании эластазы уменьшается образование УФ-индуцированных морщин у экспериментальных животных.

#### **1.4. Профилактика и лечение гликационного стресса**

С определением AGEs, как важного патогенетического фактора при диабете и старении, разработка стратегий против данных продуктов остаётся в центре научных интересов. Немаловажную роль в борьбе с AGEs имеет диета, снижение калорийности потребляемой пищи, прием витаминов, увеличение физических нагрузок. Вещества, способные препятствовать накоплению AGEs, частично изучены. Некоторые из них уже проходят апробацию в клинических испытаниях. Они включают в себя как вещества, нарушающие структуру AGEs, так и вещества, ингибирующие образование AGEs. Среди последних, ингибирующих образование AGEs наиболее изучены аминогуанидин и пиридоксамин.

Аминогуанидин был открыт одним из первых в качестве вещества, ограничивающего образование AGEs [63]. Аминогуанидин имеет нуклеофильный характер и его анти-AGEs свойства заключаются в захвате продуктов (карбонильных промежуточных соединений) на начальном этапе гликации. Это соединение не имеет никакого влияния на AGEs на поздних стадиях гликации.

Пиридоксамин – это ещё один инструмент в борьбе с AGEs [63]. Пиридоксамин представляет собой изоформу естественного витамина B6.

Это соединение участвует в декарбоксилировании и трансаминировании, тормозит образование продуктов Амадори. В клинических испытаниях пиридоксамин показал многообещающие результаты при диабетической нефропатии. Пероральный прием пиридоксамина привёл к мощному ингибированию повреждения коллагена кожи у крыс-диабетиков. Однако, его потенциал при старении кожи человека требует глубокого изучения.

Химические вещества и ферменты, способные распознавать и разрывать сшивки в реакции Майяра были установлены. Такими веществами, нарушающими структуру AGEs - химическими «AGE -выключателями» являются: диметил-3-фенил-тиазолиновый хлорид (ALT-711), N-фенацил-тиазолин и N-фенацил-4,5-диметил-тиазолин. Зарегистрированы достаточно перспективные результаты в борьбе с сердечно-сосудистыми осложнениями при старении и сахарном диабете, но их реальная способность расщеплять существующие белковые сшивки в тканях человека остаётся под вопросом.

Фруктозамин-3-киназа является относительно новыми ферментом и в настоящее время изучается. Учёные ищут способ компенсации недостатка FN3K. После семи лет исследований в лабораториях «Chanel» было найдено вещество, стимулирующее выработку этого энзима. «Активный ингредиент из листьев сурианы приморской позволяет оптимизировать реакции дегликации коллагена, – объяснял Кристель Лассер. – То есть в буквальном смысле сохранить упругость и эластичность кожи».

Обогащение рациона питания всегда остается в междисциплинарном фокусе интересов гастроэнтерологов и дерматологов при лечении ряда дерматозов и оздоровления кожи в целом. Поскольку этап окисления участвует в формировании многих AGEs, вещества с антиоксидантными или хелатообразующими свойствами могут препятствовать активности гликации. Таким образом, большой интерес направлен на питательные вещества и витамины, т.е. «нутрицевтики» и природные компоненты против AGEs [152,155]. Многие специи и травы ингибируют гликацию альбумина *in vitro*:

имбирь, корица, гвоздика, розмарин и т.д. Их защитные эффекты объясняются фенольным содержанием. Перспективны соединения из экстракта черники - это природные флавоноиды: лютеолин, кверцетин и рутин, которые могут подавлять различные этапы образования AGEs. Экстракт черники, как AGE-ингибитор, был протестирован в течение 12-ти недель на женщинах, страдающих диабетом. В результате исследования наблюдалось значительное уменьшение морщин, повышение упругости и увеличение гидратации кожи, однако не произошло значительного снижения количества AGEs в коже пациенток, участвующих в данном исследовании.

Ограничение калорийности потребляемой пищи является немаловажным фактором, влияющим на замедление процессов старения. Диетическое уменьшение калорийности играет большую роль в профилактике накопления AGEs в организме человека. Диетические ограничения могут существенно снизить уровень AGEs у крыс и мышей в коллагене кожи, замедляют течение многих возрастных дисфункций. Соблюдение диеты представляет собой не всегда выполнимое требование для пациента, однако ограничение потребления «глюкозотоксинов» и улучшение качества потребляемой пищи является более реалистичной и выполнимой задачей. «Глюкозотоксины», поступающие в организм с пищей, из атмосферы, значительно увеличивают концентрацию системных медиаторов воспаления: интерлейкина (IL)-6 и С-реактивного белка, т.е. имеют диабетогенный, нефротоксичный и атерогенный эффект. К сожалению, нет достоверных клинических исследований, доказывающих влияние диетических ограничений на старение кожи человека, тем не менее, понимание и исключение «глюкозотоксинов», является современным трендом превентивного направления в медицине.

### **1.5. Современные методы коррекции хроно- и фотостарения**

Признаки хроно- и фотостарения вызывают обеспокоенность большинства социально активных женщин, заинтересованных в сохранении

здоровья и молодости кожи. Возрастающий интерес к эффективным и безопасным омолаживающим методам связан с продлением периода активного долголетия, повышением качества жизни и важной ролью самооценки внешности женщины после 40 [91]. К современным методам коррекции хроно- и фотостарения относятся инъекционные (ботулинотерапия, филлеры, скинбустеры, биоревитализанты), аппаратные методы (лазерные и радиоволновые технологии, IPL, Альтера-терапия), а также химические пилинги.

Аппаратные технологии направлены как на устранение фотоповрежденного эпидермиса (фракционный CO<sub>2</sub>, эрбиев лазеры), так и на улучшение качества дермального матрикса до уровня SMAS (Termage, игольчатые RF (Fractora, Secret, Scarlet), ультразвуковой лифтинг (Ulthera, Ultraformer и т.д.), включая эффект подтяжки тканей за счет простимулированного неоколлагенеза .

Как в отдельности, так и в комбинации с инъекциями эти методы обладая разнонаправленным действием, устраняют возрастные дефекты (пигментацию, тусклость, дряблость, морщины), улучшают вязко-эластические свойства кожи на срок от 6 до 18 месяцев.

Согласно статистике ASAPS (American Society Aesthetic Plastic Surgery), среди основных современных методов в борьбе со старением кожи лидируют химические пилинги, ботулотоксин, дермальные филлеры и лазерные процедуры. Так, в 2018 году в пятёрку самых популярных нехирургических процедур вошли: 1) ботулинотерапия препаратами Botox, Dysport и Xeomin (1 801 033 процедуры); 2) инъекции ГК препаратами Juvederm Ultra, Ultra Plus, Voluma, Perlane, Restylane, Belotero (810 240 процедур); 3) нехирургический липолиз с применением аппаратов CoolSculpting, Vaser Shape, Liposonix (174 244 процедуры); 4) фотоомоложение IPL (135 624 процедуры); 5) химические пилинги (129 596

процедуры) [<https://www.surgery.org/>]. Такая же тенденция популярности нехирургических процедур прослеживается и в странах Европы.

### **1.5.1. Скинбустеры в коррекции инволюционных изменений кожи**

Слово «скинбустеры» (от англ. skinbooster - буквально кожный «усилитель» или укрепляющий кожу) впервые было введено компанией - производителем линейки филлеров Рестилайн (Restylane®, Q-Med, Швеция) в 2006-м году. Филлеры линейки Рестилайн (Restylane, Perlane, SubQ) на основе сГК имеют доказанную клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности при коррекции возрастных изменений и восстановления кожи лица [87]. Они уже более 20 лет успешно используются более чем в 90 странах мира. Появление в 2006 году нового продукта Рестилайн Витал (Restylane Vital) в линейке известных филлеров, созданный также на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты, было связано с научным поиском эффективного препарата для ревитализации (ре-возвращение, витализация - оживление, оздоровление), т.е. профилактики «увядания» кожи, коррекции первых признаков старения, для сухой, стареющей кожи лица, шеи, декольте и рук, коррекции рубцов пост-акне, деликатного наполнения губ. В 2016-2018 годах мировыми лидерами Allergan, Merz, Filorga представлены новые, аналогичные продукты медицинского назначения, которые дополнили хорошо изученную линейку филлеров Ювидерм, Белотеро, Артфиллеры, Х-НА. Однако исследований, посвященных изучению эффективности и анализу отдаленных результатов, как и накопленного клинического опыта еще недостаточно. Одним из последних исследований по изучению курса внутридермальных инъекций было 36-недельное исследование немецких учёных из Университета Гамбурга демонстрирующее значительное увеличение эластичности кожи

(на 9 и 12 неделе), упругости кожи (на 24 неделе), тонуса, сияния кожи и увлажнения кожи (на 36 неделе).

Скинбустеры вводятся внутрикожно или подкожно с помощью множественных микроинъекций иглой или атравматичной гибкой канюлей. Канюля представляет собой тупоконечную иглу, длиной от 4 до 8 сантиметров, которая используется в целях уменьшения риска повреждения сосудов и векторного лифтинга. В ряде работ показана сравнительная эффективность биоревитализантов (препаратов на основе нестабилизированной ГК) и скинбустеров. Подчеркивается, что именно благодаря медленной биодegradации продукта, возможно добиться длительного глубокого увлажнения и омоложения кожи. Известно, что природная ГК имеет короткий период полувыведения – всего 1–2 дня. В организме человека ГК биодegradирует (разрушается) под действием собственных ферментов-гиалуронидаз. Для обеспечения более длительного нахождения в тканях, цепочку ГК при производстве скинбустеров, как и филлеров, стабилизируют за счет химической минимальной модификации/стабилизации молекул (менее 1%). Такая модификация обеспечивает естественную биосовместимость, меньшую «узнаваемость» для расщепления собственными ферментами и медленную, в течение нескольких месяцев биодegradацию.

Скинбустеры многие годы демонстрируют доказанные преимущества в ряде клинко-инструментальных исследований в качестве монотерапии, так и комбинированных протоколах с лазерами, филлерами. Для омоложения и оздоровления кожи лица (коррекции губ, уменьшении глубины периоральных «кисетных» и периорбитальных морщин «гусиные лапки», морщин в области лба, морщин «марионеток» и морщин улыбки), а также устранения дряблости кожи шеи, рук, декольте препараты линейки скинбустеров используют курсом по 2-3 процедуры один раз в 2-4 недели. Наиболее распространенными ожидаемыми побочными эффектами при

введении скинбустеров являются отечность, экхимозы, боль и покраснение. Скинбустеры хорошо себя зарекомендовали при терапии стрий, коррекции рубцов постакне [61].

### **1.5.2. Ретиноиды для коррекции фотоповрежденной кожи**

Среди эффективных, малоинвазивных, щадящих и предсказуемых методов коррекции признаков фотоповреждения кожи всё больше обращает на себя внимание наружная терапия ретиноидами (ретиноловые пилинги, средства содержащие ретинол и т.п.) [49]. Возрос интерес к сочетанному применению ретиноловых пилингов с наружной терапией ретинолом [9,97,120]. Важным моментом, как для врача, так и для пациента, по-прежнему, являются переносимость данной процедуры и выбывание пациента из социальной активности вследствие неэстетичного внешнего вида. Дерматологами разрабатываются различные схемы использования наружных ретиноидов для оптимизации результатов после пилинга.

В постпилинговом уходе используются наружные увлажняющие и регенерирующие средства, обеспечивающие профилактику осложнений, защищающие кожу от ультрафиолетового излучения.

Последние исследования *in vivo*, включающие в себя сравнение экстракта семян псоралеи (бакухинола) и ретинола, их эффективность и побочные эффекты, показывают, что оба соединения индуцируют подобную экспрессию генов в коже и приводят к уменьшению признаков фотостарения лица. Было проведено рандомизированное двойное слепое 12-недельное исследование, в котором 44 пациентам было предложено применить 0.5% крем с бакухинолом дважды в день, либо 0.5% крем с ретинолом ежедневно. Оценивались фото пациентов до, через 4, 8 и 12 недель. Пациенты отвечали на вопросы относительно переносимости и побочных эффектов. Во время визитов ослепленный врач-дерматолог, оценивал пигментацию и покраснение. В результате бакухинол и ретинол значительно уменьшили

площадь поверхностных морщин и гиперпигментацию, без статистической разницы между средствами. Пациенты, использующие ретинол, сообщили о более высокой чувствительности кожи.

К ретиноидам в той или иной степени чувствительны все клетки кожи, показано их непосредственное участие в процессах деления и созревания кератиноцитов, влияние на себоциты, меланоциты, иммуннокомпетентные клетки кожи. Среди клинических эффектов местных препаратов на основе ретиноидов – истончение рогового слоя, осветление кожи, подавление салоотделения. Важно подчеркнуть, что в группе ретиноидов есть как природные соединения, так и их синтетические аналоги. К лекарственным средствам относят природный метаболит ретинола – транс-ретиноевую кислоту (среди врачей она больше известная, как третиноин), а также синтетические вещества адапален, тазаротен, бексаротен. К использованию в косметических препаратах «допущены» ретинол и его эфиры (ретинилпальмитат, ретинилацетат), ретинальдегид (ретиналь) и вещества из группы оксоретиноидов. Ретиноевая кислота как активный компонент местных препаратов признана эффективной для коррекции фотоповрежденной кожи, акне и лечения ряда дерматологических заболеваний [49]. Однако ее применение сопряжено с раздражением кожи. Ретинол и ретинальдегид действуют на кожу гораздо мягче, но при этом тоже дают эффект – именно эти компоненты сегодня все шире используются в профессиональных средствах по уходу за кожей специального назначения. Что касается эфиров ретинола, то они наиболее «слабые» и используются преимущественно в косметике широкого потребления. Исследования показали, что ретинол окисляется в коже до ретинальдегида, который в свою очередь переходит в биологически активную форму – ретиноевую кислоту.

В 2011 году Губановой Е.И. с соавторами было проведено исследование [9,12], где был использован крем Retinol 0.3% в комплексной терапии фотостарения с применением курса фракционного фототермолиза (ФФТ) на

эрбиевом лазере. Исследователями отмечены более выраженные клинические результаты улучшения кожи лица при комбинированном использовании крема с лазерным лечением, преимущества перед монотерапией ФФТ. Показана лучшая переносимость у пациенток с толстой кожей и возрастными явлениями гиперкератоза. Среди побочных (ожидаемых) эффектов отмечались герпес, кратковременная сухость, легкое шелушение и покраснение кожи, возникавшие после 2–4 раз нанесения крема и стихающие в течение последующих 1-2 недель .

Роговой слой кожи (*stratum corneum*) является основным барьером для проникновения наружных лекарственных средств. Ретиноевая кислота проникает через липидный барьер рогового слоя кожи в форме многоугольников (это гидрофобное вещество, оно повторяет липидную структуру) и обнаруживается с помощью метода вынужденного Рамановского рассеяния (SRS, *stimulated Raman scattering*) в виде характеристического пика при  $1570\text{ cm}^{-1}$  (синий). В одном из последних исследований изучено влияние химических пилингов с ретиноидами на кожу с признаками фотостарения. Доказано, что действие пилинга с ретиноевой кислотой носит более выраженный, по сравнению с ретинолом, характер, направленный на обновление кожи [49].

Ретиноевая кислота относится к фармакологической группе витаминов и имеет наименование по номенклатуре ИЮПАК (IUPAC): ретиноевая кислота. Белки, образующиеся в результате стимуляции генов под влиянием ретиноевой кислоты, влияют на рост, дифференцировку, репродукцию и эмбриональное развитие .

ATRA (*All-Trans Retinoic Acid*, полностью транс-ретиноевая кислота) используется для лечения острого промиелоцитарного лейкоза (APL). Интересно, что 20 июня 2016 года в журнале *Nature Medicine* были опубликованы результаты исследования, показывающего, что лекарство на основе ретиноевой кислоты может усилить иммунную систему у больных

ВИЧ. Ученые из Сан-Франциско в ходе проведенных экспериментов установили, что эта кислота, пробуждая латентные вирусы, в итоге уничтожает инфицированные ими клетки. Исследователи уверены, что лекарства, разработанные на основе ретиноевой кислоты, позволят уничтожать скопления вирусов.

Подводя итоги, можно заключить, что применение наружных ретиноидов является высокоэффективным методом борьбы с признаками фотоповреждения, а поиск оптимальных схем комбинированного этапного лечения для оздоровления кожи, является актуальным направлением в дерматологии.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Методы исследования**

Работа выполнена на кафедре кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ ВО «МГУПП» в рамках кафедральной НИР «Косметология». Клинической базой являлись медицинская клиника «Валлекс Мед» (г. Москва) и медицинский центр «MEDA» (Московская область, г.о.Власиха). Сроки выполнения работы 2013-2018 годы.

Для выполнения поставленных задач использованы следующие методы исследования:

Проведен по анализ признаков хроностарения и фотоповреждения 360 амбулаторных пациентов 35-70 лет косметологического профиля за период 2013-2016 годы.

#### **2.1.1. Клинические методы исследования**

Критерии включения пациентов в исследование: женщины с признаками хроно- и фотостарения лица в возрасте 35–65 лет, 2-4 фототипа по Фицпатрику; подписанное информированное согласие на участие в исследовании; отсутствие заболеваний кожи лица, небеременные и не кормящие грудью пациентки; ограничение солнечного воздействия и применение фотозащитных средств на период исследования; исключение применения других косметических средств на период исследования, кроме рекомендуемых.

Критерии не включения пациентов из исследования: множественные новообразования кожи в зоне лица, бактериальная, вирусная или грибковая инфекция, склонность к образованию гипертрофических рубцов; аутоиммунные заболевания соединительной ткани, ВИЧ, гепатит В, С; наличие психического/умственного расстройства, лечение оральными ретиноидами; признаки злоупотребления алкоголем или прием наркотиков; планируемое хирургическое или стоматологическое вмешательство в период

исследования; клинически значимые интеркуррентные заболевания, которые, по мнению исследователя, могут влиять на безопасность, низкая комплаентность или другие аспекты этого исследования; беременные или кормящие грудью на момент включения в исследование; наличие психического/умственного расстройства или любого другого медицинского расстройства, которое может нарушить способность пациента предоставить информированное согласие или способность соблюдать требования протокола исследования. В исследование в результате отбора пациенток в соответствии с критериями включения/исключения было включено 96 женщин славянской внешности, постоянно проживающих в Москве, с хроно- и фотостарением в возрасте от 35 до 65 лет (средний возраст  $49,54 \pm 7,57$  лет).

Для клинической характеристики и постановки диагнозов хроно-фотостарения использовалась X Международная статистическая классификация болезней (МКБ).

Для диагностики хроностарения (L90.9 согласно МКБ) степень старения кожи определялась нами по 5-бальной визуальной шкале: min – 0 баллов, max – 4 балла. На рисунке представлены фоточисловые шкалы Мерц основных 8 морщин и складок лица, оцениваемые в нашем исследовании врачом (рис. 1).



**Рисунок 2. Визуальная Шкала MERZ для оценки основных статических морщин и складок лица**

### 6. Морщины «марионетки» (статические)



### 7. Комиссуры рта (статические)



### 8. Кисетные морщины (статические)



### Рисунок 2 (окончание)

Пациенты перед зеркалом самостоятельно оценивают признаки старения на своем лице, сравнивая с эталоном шкалы. Врач, имея свое субъективное мнение клинической картины по визуальной шкале (во время консультирования и анализа фотографий) выставил степень выраженности морщин и складок в баллах в зависимости от дизайна исследования: либо свою субъективную оценку, либо согласовывая ее с пациентом. В данном исследовании оценка по Шкале Мерц проводилась только врачом.

Фотоповреждение (L57.9 по МКБ) оценивалось согласно классификации Р.Глогау (R.Glogau, 1996) (табл.2, рис.2) и авторской визуальной шкале фотостарения (5-бальная шкала выраженности 10 признаков фотоповреждения кожи лица) (рис.3), пигментацию оценивали по индексу

MASI с использованием измерительной шкалы степени тяжести мелазмы (Melasma Area and Severity Index, MASI).



**ТИП I**  
Отсутствие морщин

**ТИП II**  
Морщины видны только в движении; при улыбке начинают проявляться параллельные морщины по обеим сторонам рта

**ТИП III**  
Морщины в покое

**ТИП IV**  
Морщинистая кожа, нормальная кожа отсутствует

### Рисунок 3. Шкала фотостарения Р.Глогау

Индекс MASI вычислялся путем оценивания трех факторов: площади пораженных участков, их интенсивности и гомогенности. При этом для более удобных и точных вычислений расчеты осуществлялись по отдельности для четырех частей лица: лоб, правая, левая скуловые области и подбородок, которые от общей площади поверхности лица составляют соответственно 30%, 30%, 30% и 10%. Площади мелазмы каждого из этих четырех участков присваивалось числовое значение от 0 до 6: 0 = отсутствует; 1 = < 10%; 2 = 10–29%; 3 = 30–49%; 4 = 50–69%; 5 = 70–89%; 6 = 90–100%. Интенсивность и гомогенность оценивались по шкале от 0 до 4: 0 = отсутствует; 1 = незначительно; 2 = умеренно; 3 = заметно; 4 = сильно. Для каждой из частей и лица индекс MASI вычисляется путем суммы оценок степени интенсивности и гомогенности, умноженной на величину площади поражения в процентах:

$$\text{MASI} = 0.3A(f)[D(f) + H(f)] + 0.3A(lm)[D(lm) + H(lm)] + 0.3A(rm)[D(rm) + H(rm)] + 0.1A(c)[D(c) + H(c)],$$

где A – площадь мелазмы на участке; D –

темнота мелазмы на участке; Н – гомогенность мелазмы на участке; f – лоб; l<sub>m</sub> – левая скуловая область; r<sub>m</sub> – правая скуловая область; c – подбородок.

Показатель MASI рассчитывался для каждой из четырех зон по формуле:  $P = (D+H) \cdot A$ . Затем использовалась формула для лица:  $MAI = 0.3 \cdot P_{\text{лоб}} + 0.3 \cdot P_{\text{правая щека и скула}} + 0.3 \cdot P_{\text{левая щека и скула}} + 0.3 \cdot P_{\text{подбородок}}$  [21,22].

Полученные значения интерпретировались, как 0–11 – легкая пигментация, 12–23 – умеренная, 24–36 – выраженная и 37–48 – сильная пигментация.

Фототип кожи у женщин определялся по Т.Б. Фицпатрику (1975) (табл. 1).

### **2.1.2. Инструментальные методы исследования**

Для функциональной диагностики кожи у пациентов использовались инструментальные методы кутометрия (Cutometer, Courage & Khazaka) - для изучения эластичности кожи и корнеометрия (Corneometer, Courage & Khazaka) для изучения увлажненности эпидермиса. У пациентов ПА и ПБ групп с фотоповреждением применялся метод колориметрии (Colorimetry, Chroma Meter CR 400, Konika Minolta) для определения уровня пигментации по цветовым показателям.

Кутометрия для оценки функциональных свойств кожи, проводилась с помощью аппарата Cutometer (Courage&Khazaka, Германия). Метод позволяет оценить вязкоэластические параметры кожи. При проведении измерения изучаемый участок кожи (в нашем исследовании - скуловая область) в месте приложения датчика втягивается в полую трубку (рукоятку) аппарата, внутри которой создается отрицательное давление во время измерения. Скорость и глубина всасывания и последующего расслабления кожи фиксируются с помощью оптической системы, состоящей из источника, детектора света и двух призм, расположенных друг напротив друга, которые отражают свет. Интенсивность света от источника к детектору меняется в зависимости от уровня деформации кожи [21, 23].

Для оценки вязкоэластических свойств кожи используются показатели деформации и эластичности:  $F$ —общая деформация или сопротивляемость кожи к отрицательному давлению, и  $U$  – эластичность кожи (способность возвращаться в исходное состояние). По результатам исследователей более информативным считается параметр  $U$ . Чем выше параметр  $U$  и ближе к единице или 100%, тем более эластична кожа, т. е. после создания внешней деформации она полностью и достаточно быстро возвращается в исходное состояние. Как правило, более молодая, хорошо увлажненная кожа имеет более высокий показатель  $U$ , по сравнению с возрастной, дегидрированной или эластозной кожей [19, 20].

Корнеометрия позволяет быстро, за несколько секунд оценить увлажненность эпидермиса. В работе корнеометра (Courage&Khazaka, Германия) используется принцип конденсаторной емкости, так как диэлектрические свойства кожи меняются в зависимости от количества влаги, содержащейся в роговом слое. Результаты оцениваются в условных единицах (у.е.) от 0 до 130 [33]. Чем показатель корнеометрии выше, тем кожа более увлажнена. Установлена следующая градация степени сухости кожи:

- ниже 30 – очень сухая
- от 31 до 45 – сухая
- от 46 и выше – увлажненная.

Перед процедурой измерения увлажненности пациент находился в помещении определенной влажности в течение 30 мин. Измерения проводились трижды в одной точке, фиксировался только средний показатель. В день исследования пациентам рекомендовалось не наносить увлажняющие кремы на кожу лица, а перед измерением за полчаса пациент умывался, кожа лица протиралась водным раствором антисептика (р-р хлоргексидина биглюконата 0.05%).

Колориметрия использовалась для оценки цветовых показателей кожи как критерий эффективности осветляющей наружной терапии ретиноидами. Колориметр - фотоэлектрическое устройство, которое измеряет интенсивность светового потока, разбивая свет на три области (красную, зелёную и синюю) RGB-компоненты. Затем он определяет числовые значения, соответствующие каждому из этих трёх исследуемых цветов в цветовом пространстве CIE XYZ или в одном из его производных - CIE  $L^*a^*b^*$  или CIE  $L^*u^*v^*$ :  $L^*$  - обозначение светлоты,  $a^*$  - градация красно-зелёных тонов и  $b^*$  - градация жёлто-синих тонов. Данные замеры затем интерпретируются визуально - строится графическое представление цветового пространства [53,55].

Колориметр Konica Minolta CR-400 (рис. 4) является автономным портативным прибором с процессором обработки данных с печатающим устройством, позволяющим производить измерения образцов, сравнивать образцы со стандартами, отображать данные на дисплее и сохранять в памяти до 1000 показаний.



**Рисунок 4. Колориметр CR-400 Chroma Meter**

Chroma Meter CR-400 совместим с дополнительным процессором данных для печати результатов на месте. Он имеет программное обеспечение SpectraMagic NX для записи измерений и обеспечения более полного анализа цвета.

При методе колориметрии в цветовом пространстве ось описывает переход от тёмного к светлому тону или от 0 для чёрного цвета, и до 100 для белого. Величины светлоты распределяются вдоль вертикальной оси в центре цветового пространства. Ось  $a^*$  описывает переход от зелёного к красному цвету,  $b^*$  - для градации жёлто-синих тонов. Значения  $a^*$  являются отрицательными на зеленом участке и положительными на красном. Аналогичным образом значения  $b^*$  являются отрицательными на синем участке и положительными на жёлтом (рис. 5).



**Рисунок 5. Оси светового пространства со значениями  $a$ ,  $b$ ,  $L$**

Степень осветления пигмента следует из значения  $L^*$ , а степень насыщенности из значений  $a^*$  и  $b^*$ . При измерении цветовых координат пигментного пятна нас интересовали значения  $L^*$ -светлоты и  $b^*$ -желтизны пятна, т.к. при измерении цветовых координат они подвержены одинаковой динамике – положительной или отрицательной вне зависимости от типа кожи. Значения пигмента  $a^*$ (краснота кожи) являются индивидуальными и не являются показательными. Как правило, при осветлении кожи и уменьшении интенсивности пигментного пятна, показатель  $L^*$ увеличивается, показатель  $b^*$ - уменьшается. В проводимом исследовании, учитывая неравномерность пигментации кожи лица рассматривались несколько показателей:

1. Пигмент - замеры цветowych координат пигментного пятна в исследуемой зоне.
2. Ровно - замеры ровного тона кожи в исследуемой зоне.
3. Контроль - замеры ровного тона кожи, в зоне, не подвергавшейся лечебному вмешательству (зона шеи).

В зависимости от различного воздействия на кожу, цветовые показатели могут изменяться. При осветлении пятна пигмент  $L^*$  возрастает в значениях (от черного движется к белому, осветляется), а пигмент  $b^*$ , наоборот, уменьшается (уменьшается количество желтизны в пигментном пятне).

При проведении колориметрии происходит изменение интенсивности светового потока, разбивающего свет на три области: красную, зелёную и синюю. Изменение числовых значений, соответствующие каждому из этих трёх исследуемых цветов в цветовом пространстве CIE XYZ осях или в одном из его производных - CIE  $L^*a^*b^*$ . Данные замеры затем интерпретировались визуально - строились графические представления цветового пространства [20].

### **2.1.3. Фотографирование**

Для фиксации результатов лечения использовали цифровые фотографии в режиме макросъемки. Фотографирование осуществлялось цифровой фотокамерой «Canon digitalixus 960 is» с разрешением 12,1 мп. Пациентам I группы (пациентам длительно применяющим методы косметологической коррекции до данного исследования, у которых в этом исследовании применялась терапия скинбустерами) проводилось фотографирование лица в прямой проекции и полуфас до начала лечения, через 3 месяца, через 5 и через 12 месяцев согласно визитам. Пациенты IIА и IIБ погрупп фотографировались перед началом лечения, через 2, 5 и 12 месяцев (группа II представлена пациентами впервые обратившимися за косметологической коррекцией, данная группа была разделена на 2

подгруппы: ПА и ПБ, где применялась комбинированная поэтапная терапия с применением ретиноловых пилингов и скинбустеров, а в группе ПА с дополнительным нанесением кремом с ретинолом в межпроцедурный период).

## **2.2. Методика применения наружных ретиноидов и инъекций скинбустеров**

### **Методы лечения I и II группы**

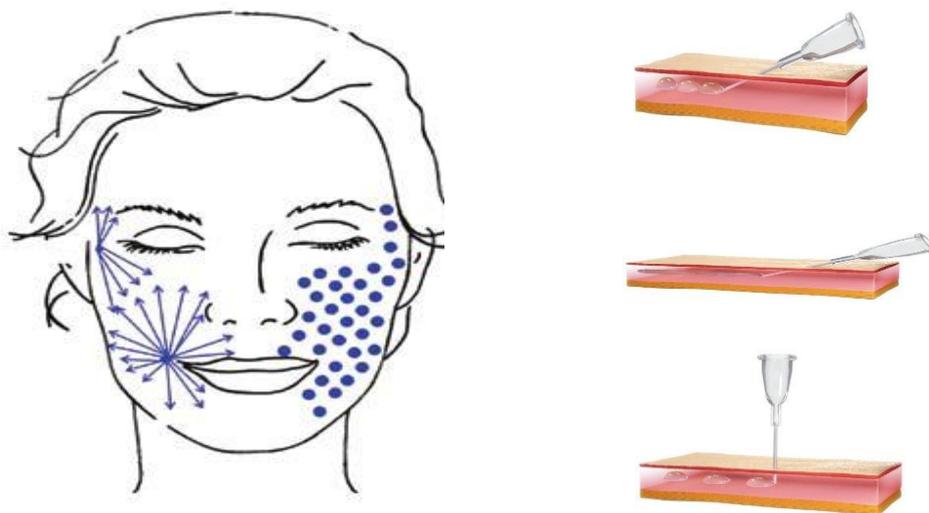
Инъекции скинбустеров (концентрация сГК 20 мг/мл) проводились в нижний слой дермы или на границе дермы и гиподермы, на одинаковую глубину 2-3 мм линейной или пунктурной техникой на всю длину или кончик иглы ретроградно или антеградно (рис.8).

Скинбустеры (Restylane Vital Lidocaine) вводились мультипунктурной техникой, коротколинейной по 0,01-0,02 мл с интервалом между инъекциями от 0,5 до 1 см, с акцентом на периорбитальные и периоральные морщины, а так же в зоне любых поверхностных морщин верхней и нижней половины лица.

При использовании канюльной техники (гибкая канюля 25 G), после перфорации кожи в безопасных зонах скул и нижней трети щеки, канюля вводилась на границе дермы и гиподермы. Гель Restylane Vital Lidocaine вводился ретроградно веерно по 0,1-0,3 мл.

Пациентам I группы проводились 3 процедуры введения скинбустеров в количестве 2 мл с интервалом 1 месяц Д01-М01-М02.

Пациентам II А и Б групп проводились 3 процедуры введения скинбустеров в количестве 2 мл с интервалом 1 месяц после проведения ретинолового пилинга М02-М03-М04.



**Рисунок 8. Схема и техники внутридермального введения препаратов на основе сГК (скинбустеров линейки Рестилайн, 20 мг/мл)**

После инъекции специалистом проводился массаж инъецированных мест, после введения скинбустеров рекомендовался самомассаж лица 5-7 дней.

### **Методы лечения II группы**

Пациенткам проводился курс из 3 ретиноловых пилингов Inno-PeelWhitening (INNOAESTHETICS, Испания) с интервалом 3 недели: Д01, Д21, Д42. Пациентам II А группы проводились 3 процедуры ретинолового пилинга с дополнительным применением в межпроцедурный период крема Р 0.3 на основе ретинола (Retinol 0.3, Skin Ceuticals, США), а пациенткам II Б группы проводилось 3 процедуры монотерапии ретинолового пилинга.

Ретиноловый пилинг, содержащий 5% ретинола, на основе койевой, миндальной и салициловой кислоты с арбутином, наносился ватной палочкой на очищенную кожу лица в объеме 5 мл. Средство оставлялось на 30-40 минут, после чего лицо тщательно умывали водой (рис.6).

Крем Ретинол 0.3 наносился на очищенное косметическими средствами лицо (кроме зоны век) тонким слоем вечером, перед сном, за 20 мин до

использования крема «Бепантен»® , 2 раза в неделю на протяжении 1 этапа в группе II Б.

Всем пациенткам после окончания терапии было рекомендовано применение фотопротектора с SPF 50 независимо от времени года в течение 12 месяцев.



**Рисунок 6. Нанесение ретинолового пилинга пациентке 35 лет, 2 фототипа, 2 ст. старения по Р. Глогау**



### **2.3. Оценка переносимости процедуры**

В исследовании тщательно изучался этап проведения лечения наружными ретиноидами с оценкой симптомов воспаления кожи в постпроцедурном периоде Д01-М02 и переносимость инъекций сГК по 10-балльной шкале (0 - "отсутствие симптома" и 10 - "максимальная выраженность"). Регистрация нежелательных явлений (НЯ) проводилась на протяжении всего периода наблюдения в течение 12 месяцев.

### **2.4. Оценка терапевтической эффективности лечения. Шкала GAIS**

Терапевтическая эффективность эстетических процедур оценивалась по трем критериям: 1) Улучшение кожи лица по международной шкале эстетического улучшения GAIS от -1 до 3 балла врачом и пациентом на М 03, 05 и М12. За улучшение принимались значения 1 и 2, а значительное улучшение 3 балла; 2) уменьшение глубины морщин по шкале Мерц, в том числе суммарного индекса старения 8 показателей; 3) улучшение по шкалам фотостарения - Р. Глогау и авторской шкале (ВШФ) (таблица 3, рисунок 1–3).

**Таблица 3. Шкала GAIS**

Баллы	Оценка врачом	Оценка пациентом
3	Оптимальный косметический результат для данного пациента	Полностью удовлетворен результатом
2	Значительное улучшение, но не полная коррекция	Доволен результатом, но хочется немного улучшить
1	Улучшение, но необходима дополнительная коррекция	Улучшение незначительное, желательна дополнительная коррекция
0	Нет изменений, состояние такое же, как до процедуры	Без изменений
-1	Ухудшение по сравнению с исходным состоянием	Состояние хуже, чем до проведения процедуры

Согласно разработанному дизайну исследования, с целью разработки визуальной шкалы фотостарения, на первом этапе изучались ВИК лица с оценкой степени выраженности эстетических маркеров старения (морщин и складок, пигментации, кератоза и т.д.), определением фототипа и фотостарения по Р.Глогау, а также суммарного индекса старения и фотостарения лица.

На втором этапе, после разделения пациентов на две терапевтические группы, изучались методы лечения хроно- и фотостарения лица: дифференцированный подход в выборе метода терапии основывался на выраженности признаков фотоповреждения, а именно пигментации. Монотерапия скинбустерами с оценкой эффективности введения игольной и канюльной техник сГК применялась у пациентов с признаками хроностарения; монотерапия наружными ретиноидами с оценкой 2-х схем применения (ретиоловый пилинг и пилинг с применением крема с

ретинолом) оценивалась в группе пациентов с пигментацией, с признаками фото- и хроностарения.

На третьем этапе проводился анализ отдаленных результатов в группах после дифференцированного подхода коррекции признаков хроностарения монотерапией скинбустерами и комбинированной этапной терапией наружными ретиноидами и скинбустерами на M05 и M12. Эффективность дифференцированной терапии оценивалась и сравнивалась в двух возрастных подгруппах (35-49 лет и 50-65 лет) (рис.9).

## **2.5. Метод статистической обработки данных**

Данные согласно протоколу исследования вносились в индивидуальные регистрационные карты (ИРК) пациентов, которые затем использовались для формирования базы данных по исследованию (Microsoft Office Excel 2010). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов в приложении программы Statistica 10. Все переменные эффективности и безопасности представлены в виде описательной статистики. Для описания распределения количественных признаков были использованы такие параметры как число наблюдений ( $n$ ), минимум и максимум ( $\min$ ,  $\max$ ), среднее значение ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ). Данные сгруппированы по срокам наблюдения. Было выполнено сравнение зависимых и независимых групп с применением соответствующих статистических тестов. При сравнении двух независимых групп по одному признаку, который имеет параметрическое распределение, использовался  $t$ -критерий Стьюдента для независимых выборок, в случае непараметрического распределения применялся  $U$ -критерий Манна-Уитни. При сравнении двух зависимых групп по одному признаку, который имеет параметрическое распределение, использовался  $t$ -критерий Стьюдента для зависимых выборок, в случае непараметрического распределения применялся критерий

Вилкоксона. При сопоставлении значения одного и того же признака на разных этапах динамического исследования был выполнен ранговый дисперсионный анализ по Фридмену. Также был оценен коэффициент корреляции между оцениваемыми параметрами методом ранговой корреляции по Спирмену. Уровень статистической значимости принят  $p < 0.05$ .

## ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Клиническая характеристика пациенток с инволюционными изменениями кожи

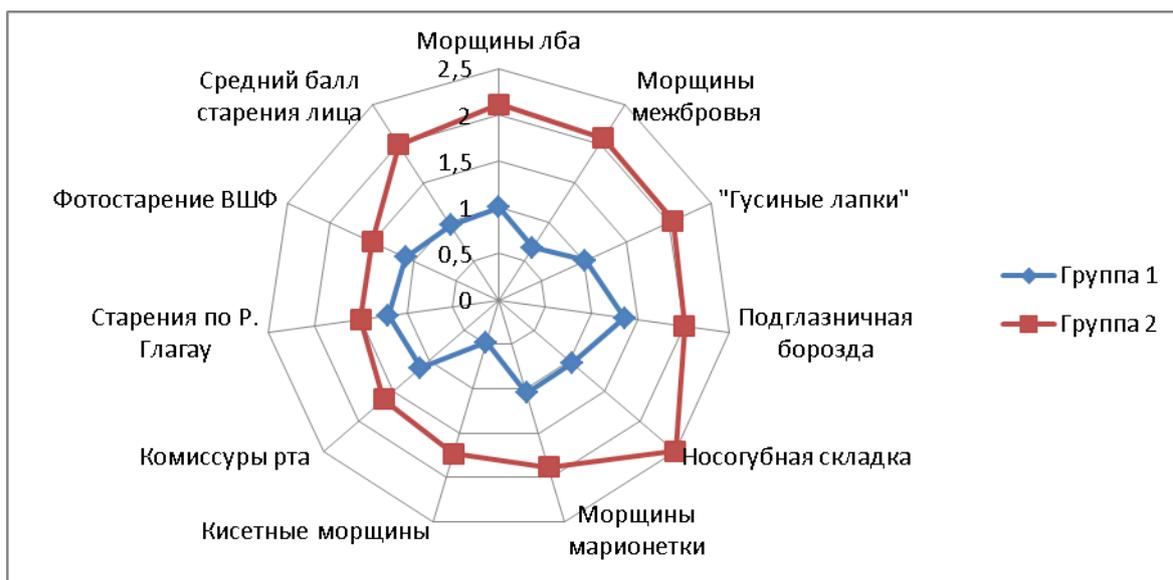
В структуре изучения ИИК лица у женщин, обратившиеся за косметологической помощью обнаружили гетерогенность и различия в выраженности признаков хроно- и фотостарения в пределах возрастных групп. При анализе инволюционных изменений у 360 пациенток, у многих из них, особенно старше 50 лет обращало на себя внимание молодость облика и отсутствие выраженных признаков старения (3-4 степени по шкале Мерц). Большинство пациентов использовали регулярно инъекционные и аппаратные методы омоложения более 5 лет, что повлияло на замедление процессов старения кожи и прогрессированию ВИКЛ, в том числе и пигментации. Среди пациентов с выраженными признаками старения и фотостарения в основном были женщины первично обратившиеся, либо однократно прибегавшие к антивозрастной коррекции. В связи с этим, после составления базы данных, все пациенты были разделены на две группы (группа I и группа II) по принципу наличия фактора регулярного или периодического применения методов косметологической коррекции (инъекционных и аппаратных технологий) более трех лет, и не использования каких либо косметологических методов в условиях клиники.

Обследованные женщины из группы I (n=230), применяющие нехирургические методы косметологической коррекции, выглядели моложе своих сверстниц из группы II. Среди инъекционных методов омоложения они использовали ботулинотерапию верхней половины лица, филлеры на основе сГК в средней и нижней трети лица, биоревитализацию, мезотерапию, аутоплазмотерапию. Для улучшения качества кожи, устранения тусклости и пигментации применялись химические пилинги на основе ретинола, фруктовых кислот и/или щадящие лазерные шлифовки (фракционный CO<sub>2</sub>

или эрбиев лазер). Космецевтические средства ухода за кожей, фотозащитные средства, назначенные дерматологами или косметологами, использовались ежедневно.

В данной группе преобладали пациентки со II и III фототипом (94/41% и 106/46% соответственно), реже определялся I и IV фототип (23/10 % и 7/3%). Большинство пациентов были усталого морфотипа (140/60.9), реже определялся деформационный и морщинистый морфотип старения (76/33% и 14/6.1% соответственно). Папилломы, кератомы, лентигинозные пятна определялись редко. Периодическое обращение за косметологической помощью было связано с мотивацией пациенток на поддержание достигнутого результата коррекции возрастных изменений кожи и оздоровление кожи, что, по их мнению, напрямую влияет на качество жизни современной женщины.

В группе II (n=130), у пациенток, не применяющих малоинвазивные косметологические методы, достоверно чаще преобладали сочетанные изменения 2-3 степени фото – и хроностарения кожи (102/78.5% против 51/22.2%), ( $p < 0.05$ ). В данной группе пациенток отмечены более выраженные признаки фотоповреждения кожи (тусклость, пигментные поражения в виде дисхромии, кератоза, солнечных лентиго), более глубокие морщины и складки лица ( $1.5 \pm 0.85$  ст. по Р.Глогау и  $1.5 + 0.76$  по ВШФ в группе II в сравнении с  $1.2 + 0.79$  и  $1.1 + 0.65$  в группе I ( $p < 0,000001$ )), в соответствии с рисунками 11,12.



**Рисунок 9. Инволюционные изменения кожи лица в I и II группах**

Пациентки II группы (n=130), впервые обратившиеся за косметологической помощью, в большинстве случаев обращались по рекомендации знакомых с целью коррекции признаков старения, омоложения и осветления кожи лица. Среди предъявляемых жалоб были: неравномерная пигментация, желтизна, отсутствие блеска кожи, пигментные пятна, неровность рельефа кожи, дряблость и морщинистость, избытки кожи век и провисание овала лица. Жалобы на новообразования и сосудистую сетку кожи лица предъявляли лишь 12/9.2 % и 11/8.1% пациенток соответственно. При обследовании данной группы пациенток одинаково часто встречался II и III (62/47.7 % и 57/43.8%) фототип кожи, I и IV определялся реже (6/4.6% и 5/3.9%). У пациенток наблюдался усталый, так и деформационный морфотип старения, реже морщинистый (60/46.2% и 59/45.4% и 11/8.5% соответственно). Доброкачественные образования области лица, шеи и тела - папилломы, кератомы (МКБ D23.2) определялись у 36/27.6 % женщин, в возрасте старше 40 лет, в основном при 3 и 4 стадии фотостарения по Р.Глагоу.



А



Б

**Рисунок 10. Клинические примеры № 1-2. Различия старения лица у женщин (родные сестры) из группы I и II**

**А) Пациентка 63 года, I группа (применяющая косметологическую коррекцию 9 лет):** ботулинотерапия, филлеры сГК, Термаж, химические пилинги). ИМТ 27. Усталый морфотип. Фотостарение по Р.Глогау 2 ст., по ВШФ 2 ст. Суммарный балл старения по ВШМ 8, средний балл глубины морщин лица 1.2.

**Б) Пациентка 61 год, II группа (впервые обратившаяся за косметологической коррекцией).** ИМТ 29. Деформационный морфотип. Старение по Р. Глогау и ВШФ 3 ст. Суммарный балл старения ВШМ 19, средний балл глубины морщин 3.1.

### **3.2. Изучение признаков фотостарения. Разработка и применение авторской визуальной шкалы 4 стадий старения усталого морфотипа лица с признаками фотоповреждения кожи**

При тщательном изучении 10 признаков фотостарения у женщин в разных возрастных группах (таблица 4), была разработана визуальная шкала фотостарения (ВШФ), по которой затем определялась стадия старения у пациентов усталого морфотипа в соответствии с рисунком 11. Усталый морфотип характерен для женщин нормостеников, который определяется уже после 30-35 лет и характеризуется неглубокими морщинами и складками лица, умеренной степенью гравитационногоптоза, более выраженным в средней трети лица, отсутствием избыточных локальных жировых отложений и/или коммуляцией подкожного жира в подчелюстной зоне. Проанализированы структура и встречаемость различных признаков хроно- и фотостарения с учётом суммарного и среднего балла 8 основных статических морщин и складок лица по шкале Мерц, определена степень старения по R.Glogau в соответствии с рисунком 11 и рисунком 13. При описании стадии фотостарения, нами учитывались видимые качественные характеристики инволюционно измененной кожи лица без учетаптоза тканей в подчелюстной зоне и области шеи.

Нами выделены 5 стадий фотостарения лица, с учетом возраста и суммарного балла изучаемых признаков.

Клиническая оценка признаков фотостарения кожи проводилась согласно разработанной в ходе исследования таблицы, которая использовалась при создании авторской визуальной шкалы 4-х стадий старения усталого морфотипа лица с признаками фотоповреждения кожи (рис.12)



**Рисунок 11. Авторская визуальная шкала фотостарения**

Выраженность и численность 10 оцениваемых признаков мы интерпретировали следующим образом:

- (0 баллов) отсутствие признака, элемента
- + (1 балл) - слабовыраженный признак, 1-2 элемента (единичные)
- ++ (2 балла) - умеренно выраженный признак, 3-4 элемента
- +++ (3 балла) сильно выраженный признак, множественные элементы

Для оценки степени выраженности ВИКЛ и эффективности проводимой терапии в программу исследования была включена суммарная балльная оценка с применением суммарного индекса (сумма выраженности 8 признаков хроностарения по шкале Мерц) и среднего балла хроностарения (суммарный балл деленный на 8) и симптомов фотоповреждения (10 признаков фотостарения), что позволило достичь согласованности в оценке выраженности и динамики ИИК лица и статистической обработке результатов. Данная система оценки позволяет комплексно учитывать количественно-качественные объективные изменения инволюционных признаков, являющихся эстетическими маркерами старения лица, без учетаптоза и вялости тканей лица, а также состояния подчелюстной области (таблица 4).

Таблица 4. Определение степени фотостарения кожи лица

№	Признак	0ст	1ст	2ст	3ст	4ст
1	Тусклость кожи и/или дисхромия	- (0б)	+ (1б)	++ (2б)	++/+++ (2-3б)	+++ (3б)
2	Пигментация, мелкие пигментные пятна	-/+ (0-1б)	+ (1б)	++ (2б)	++/+++ (3б)	+++ (3б)
3	Солнечное лентиго	- (0б)	-/+ (0-1б)	+/ (1-2б)	++/+++ (2-3б)	+++ (3б)
4	Мелазма/Хлоазма	-/+ (0-1б)	-/+ (0-1б)	-/+ (0-1б)	-/+/ (0-2б)	+/ (1-3б)
5	Статические морщины вокруг глаз «гусиные лапки»	- (0б)	+ (1б)	+/ (1-2б)	++/+++ (2-3б)	+++ (3б)
6	Кератоз (шероховатость кожи, кератомы)	- (0б)	- (0б)	-/+ (0-1б)	+/ (1-2б)	++/+++ (2-3б)
7	Телеангиоэктазии	- (0б)	-/+ (0-1б)	+/ (1-2б)	++ (2б)	++/+++ (2-3б)
8	Статические кисетные морщины вокруг губ	- (0б)	- (0)	-/+ (0-1б)	+/ (1-2б)	++/+++ (2-3б)
9	Среднеглубокие и глубокие морщины и складки лица в статике и динамике	- (0б)	-/+ (0-1б)	+ (1б)	++ (2б)	++/+++ (2-3б)
10	Эластоз кожи лица	- (0б)	- (0б)	-/+ (0-1б)	+/ (1-2б)	++/+++ (2-3б)
Суммарное количество баллов		0-2	3-7	8-15	16-23	24-30

Описание стадий авторской визуальной шкалы 4-х стадий старения усталого морфотипа лица с признаками фотоповреждения кожи:

**0 стадия** – отсутствие признаков фотостарения. Гладкая, сияющая, упругая, без морщин, с равномерной окраской кожа или с мелкими светлыми эфелеидами (веснушками). Морщины «гусиные лапки» вокруг глаз заметны только в динамике. Суммарное количество баллов 0-3. Возраст 20-29 лет.

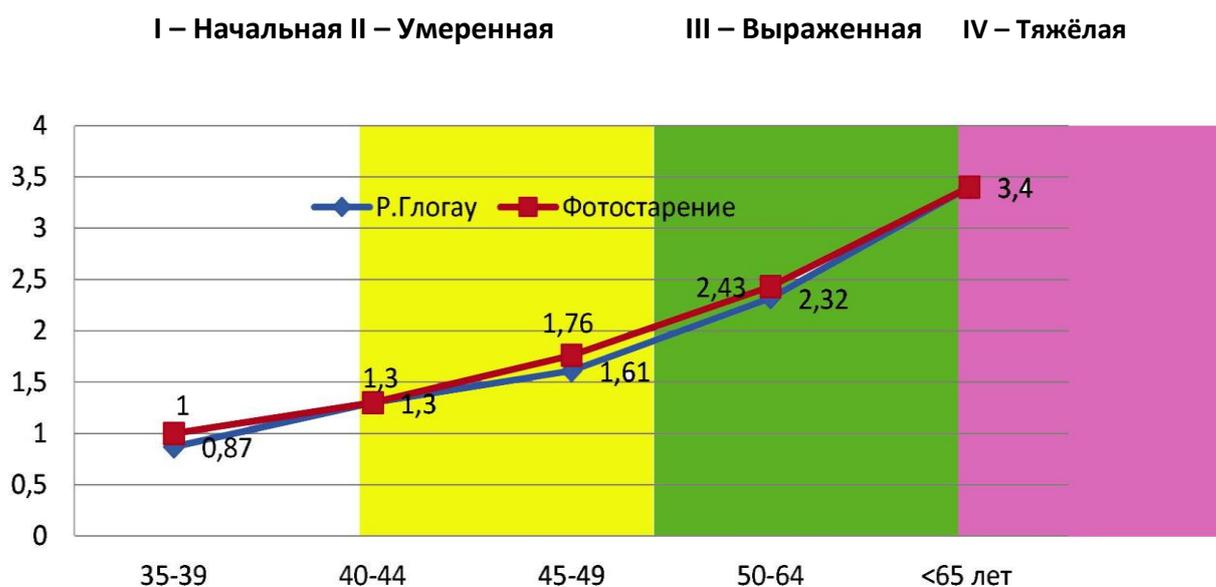
**1 стадия** – тусклость, дисхромия слабо выражены, мелкие пигментные пятна, единичные мелкие элементы лентиго и/или мелазмы, телеангиоэктазии немногочисленные. Кератомы, морщинистость и дряблость кожи отсутствует. Поверхностные статические морщины вокруг глаз. Невыраженные морщины и складки лица (1-2 по шкале Мерц). Присутствие 3-4 как минимум из 10 признаков фотостарения. Суммарное количество баллов 4-7. Возраст 30-39 лет.

**2 стадия** - тусклость, дисхромия слабо или умеренно выражены, множественные мелкие пигментные пятна, 1-2 элемента лентиго и/или мелазмы, телеангиоэктазии. Кератомы отсутствуют или один элемент, шероховатость, морщинистость и дряблость кожи слабо выражена. Поверхностные статические периорбитальные морщины «гусиные лапки» и «кисетные» верхней губы, средне-глубокие мимические морщины и складки лица (1-3). Присутствие более 5 из 10 признаков фотостарения. Суммарный индекс старения 8-15. Возраст 40-49 лет.

**3 стадия** - тусклость, дисхромия умеренно выражены, множественные, местами сливные пигментные пятна, более двух элементов лентиго и/или мелазмы, множественные телеангиоэктазии. Кератомы единичные или множественные, морщинистость и дряблость кожи умеренно выражена вокруг глаз и губ. Средне-глубокие статические морщины и складки лица (23 степень). Эластоз присутствует слабо/или умеренно выраженный.

Наличие 7 и более из 10 признаков фотостарения. Суммарное количество баллов 16-23. Возраст 50-64 лет.

**4 стадия** - тусклость, дисхромия выражены, гиперкератоз, эластоз, множественные мелкие сливные пигментные пятна, множественные и крупные элементы лентиго, очаги мелазмы. Могут встречаться базалеомы. Актинический кератоз, кератомы, телеангиоэктазии, шероховатость, морщинистость и эластоз кожи. Средне-глубокие и глубокие статические морщины периорбитальной и периоральной области, выраженные морщины и складки лица (3-4 стадии) в статике и динамике. Наличие 8-10 из 10 признаков фотостарения. Суммарное количество баллов 24-30. Индекс MASI более 24. Возраст старше 65 лет.



**Рисунок 12. Возрастная динамика степени фотостарения по Р. Глогау и авторской шкалы фотостарения**

Анализ результатов клинического обследования пациентов 35-70 лет с подсчетом суммарного балла выраженности эстетических маркеров фотостарения лица (индекс фотостарения (ИФС) и стадии Р.Глогау), продемонстрировал возрастные различия и этапность появления ВИКЛ, что послужило поводом для выделения I-Начальной, II-Умеренной III-

Выраженной и IV-Тяжелой стадий фотостарения (рис. 13). Статистический анализ исследуемых возрастных групп (35-39, 40-49, 50-64 и старше 65 лет) показал значимое различие среднего балла старения по Р.Глаугау и ВШФ между группами ( $p < 0.05$ ).

Совместное изучение признаков старения в диалоге с пациентом, позволяет врачу аргументированно предлагать различные варианты косметологической коррекции. Выявляя мотивы и жалобы при обращении за косметологической помощью, специалист в зависимости от выраженности эстетических маркеров фотостарения с определением стадии старения, подбирает комбинации разнонаправленных методов (инъекции, пилинги, аппаратные технологии). Выбор оптимального протокола, этапности комбинированного, курсового лечения согласовывается с пациентом перед началом терапии.

Так, в клиническом примере № 2 на рисунке 13 представлено определение стадии старения у женщин 2-ой группы, впервые обратившихся за косметологической помощью. У обеих пациенток (мама и дочь) определен II фототип кожи, усталый морфотип. Учитывая различную степень выраженности хроно- и фотостарения лица, предлагаемые методы, этапы и длительность комбинированной терапии будут различаться. Пациентка 40 лет была рекрутирована в исследование для комбинированного этапного лечения наружными ретиноидами и скинбустерами.



№	Признак	Баллы
1	Тусклость кожи	1
2	Пигментация, мелкие пигментные пятна	2
3	Солнечное лентиго	1
4	Мелазма	0
5	Статические морщины «гусиные лапки»	1
6	Кератоз (шероховатость кожи, кератомы)	0
7	Телеангиоэктазии	0
8	Статические кисетные морщины вокруг губ	0
9	Среднеглубокие и глубокие морщины и складки лица в статике и динамике	1
10	Эластоз кожи	0
Суммарный балл (индекс фотостарения, ИФС)		6

I стадия старения по ВШФ

3-7 баллов

**А) Пациентка 39 лет, II группа. ИМТ 22. Усталый морфотип. Фотостарение по Р.Глогау 2ст. Сум.балл старения ВШМ 10, ср. балл глубины морщин 1.3. Сум. балл по ВШФ (индекс фотостарения) 6, средний балл 0,6. I стадия фотостарения.**



№	Признак ВШС	Баллы
1	Тусклость кожи, койкилодерма	3
2	Пигментация, мелкие пигментные пятна	3
3	Солнечное лентиго	3
4	Мелазма	0
5	Статические морщины «гусиные лапки»	3
6	Кератоз (шероховатость кожи, кератомы)	2
7	Телеангиоэктазии	2
8	Статические кисетные морщины вокруг губ	3
9	Среднеглубокие и глубокие морщины и складки лица в статике и динамике	3
10	Эластоз кожи	2
Суммарный балл (индекс фотостарения, ИФС)		24

IV стадия фотостарения

(24-30 баллов)

**Б) Пациентка 69 лет, II группа. ИМТ 23. Усталый морфотип. Фотостарение по Р.Глогау. Сум.балл старения ВШМ 30, ср. балл глубины морщин 3.8. Индекс фотостарения (ИФС, суммарный балл по ВШФ) 24, средний балл 2,4. IV стадии фотостарения ВШФ.**

**Рисунок 13. Определение стадии и индекса старения**

### **3.3. Изучение клинической эффективности и переносимости внутридермальных инъекций скинбустеров**

В исследовании оценивались эффективность, переносимость и отдаленные результаты различных техник повторных инъекций «Рестилайн Витал Лидокаин» на основе сГК для омоложения кожи лица у пациентов в признаками хроностарения и глубиной морщин 1-2 ст. по ВШМ.

Всего 36 женщин со средним возрастом  $46.8 \pm 7.86$  были включены в исследование; пациенты с интервалом 1 месяц получили три процедуры лечения сГК с лидокаином с помощью канюли с одной стороны лица и иглой с другой.

Анализ эффективности курсового лечения проводился на основании эстетического улучшения (GAIS), динамики показателей эластичности и увлажненности, удовлетворенности пациентов результатами. Переносимость и курсовой терапии оценивались в течение 12 месяцев.

#### **Оценка эффективности процедуры GAIS**

На M03 и M05, приблизительно у 2/3 пациентов имелось значительное улучшение согласно оценке врачом и пациентом по GAIS (таблица 5). Так же большинство пациентов имело значительные улучшения на визите M12. Сравнивая две стороны лица (канюля и игла), результаты GAIS, оцененные пациентом и врачом оказались подобными (табл.5). Эстетическое улучшение после курса сГК были статистически значимы на M03, M05, и M12 в сравнении с исходным состоянием ( $p < 0.05$ ), хотя не было статистически значимой разницы между двумя сторонами.

**Таблица 5.** Оценка эстетического улучшения GAIS

GAIS лицо	Визит	Лицо, Канюля Mean (SD)	Лицо, Игла Mean (SD)
GAIS Врач	M01	1.34 (0.48)	1.34 (0.48)
	M03	2.64 (0.49)*	2.61 (0.50)*
	M05	2.68 (0.47)*	2.65 (0.49)*
	M12	2.00 (0.43)*	1.95 (0.49)*
GAIS Пациент	M01	1.60 (0.50)	1.51 (0.51)
	M03	2.42 (0.56)*	2.30 (0.47)*
	M05	2.65 (0.49)*	2.53 (0.51)*
	M12	2.00 (0.55)*	1.97 (0.58)*

\*Статистически значимые различия по сравнению с M01,  $p < 0.05$ .

### Клиническая оценка качества кожи

В большинстве случаев между двумя сторонами лица не было никакой разницы с точки зрения общего качества кожи (процент пациентов, для которых обе стороны лица были одинаковы: 66.7%, 82.4% и 77.1% на M 03, 05 и 12, соответственно. Оценка по шкале Мерц показала, что морщины «гусиные лапки» стали менее глубокими на визитах M03, M05 и M12 на обеих сторонах по сравнению с исходным состоянием ( $p < 0.05$ .) (таблица 6). Статистически значимых различий между сторонами лица от начала лечения до визита M12 не наблюдалось.

**Таблица 6.** Изменения глубины морщин «гусиные лапки» (Шкала Merz)

Параметр	Визит	Канюля Mean (SD)	Игла Mean (SD)
Морщины «гусиные лапки», баллы	D01	1.49 (0.74)	1.54 (0.78)
	M03	0.94 (0.44)*	0.97 (0.44)*
	M05	0.71 (0.44)*	0.74 (0.46)*
	M12	1.19 (0.5)*	1.08 (0.54)*

\*Различия достоверны, по сравнению с исходными показателями до лечения,  $p < 0.01$ , test Wilcoxon с поправкой на множественное сравнение.

Шкала Merz использовалась для определения степени выраженности статических морщин «гусиные лапки»: 0 - нет морщин, 1 -поверхностные морщины, 2 - умеренные, 3 - выраженные морщины, 4 - очень глубокие морщины. На рисунке 15 изображена динамика изменений глубины морщин «гусиные лапки». До процедур (Д01) оценка выраженности морщин по ВШМ 2 балла, через 1 месяц после курса процедур (М03) 1 балл.



Д01

М03

**Рисунок 14. Клинический пример 5. Группа I. Пациентка 50 лет**



СХЕМА ВВЕДЕНИЯ

Д 01

М 05

**Рисунок 15. Клинический пример 6. Группа I. Пациентка 55 лет. Схема введения и ближайшие результаты после курса лечения скинбустерами**



**Рисунок 16. Клинический пример 7. Группа I . Пациентка 48 лет**

**Отдаленные результаты после курса лечения скинбустерами**

**Инструментальная оценка: увлажненность и эластичность**

Статистически значимых различий в уровне гидратации и эластичности кожи между сторонами с начала лечения до M12 не наблюдалось (таблица 7). Уровень гидратации кожи лица на визите M12 был аналогичен исходному значению. Наблюдалось значимое улучшение показателей эластичности с обеих сторон в обеих измеряемых зонах лица (щеке и периоральной зоне) по сравнению с исходными значениями на M03, M05 и они оставались стабильными до M12. Не было выявлено различий между возрастными группами 35-49 и 50-65 лет.

**Таблица 7.** Динамика показателей увлажненности и эластичности

Параметр	Область	Визит	Канюля Среднее (SD)	Игла Среднее (SD)
Гидратация, (корнеометрия, у.е.)	Щека	Д01	66.52 (10.05)	67.18 (8.69)
		М03	67.60 (11.50)	68.96 (11.16)
		М05	66.55 (7.89)	67.63 (8.51)
		М12	66.56 (8.01)	67.61 (8.38)
	Периоральная зона	Д01	52.32 (12.00)	51.55 (12.43)
		М03	51.62 (13.33)	51.94 (12.14)
		М05	51.58 (11.68)	51.25 (10.3)
		М12	51.47 (11.85)	51.31 (10.15)
Эластичность, (кутометрия, у.е.)	Щека	Д01	54.51 (7.18)	53.63 (8.08)
		М03	63.73 (10.47)*	60.79 (9.76)*
		М05	66.76 (9.94)*	62.78 (10.81)*
		М12	66.50 (10.18)*	62.68 (10.81)*
	Периоральная зона	Д01	63.20 (8.58)	61.29 (11.28)
		М03	67.73 (9.19)*	67.12 (9.12)*
		М05	68.23 (7.85)*	65.88 (9.90)*
		М12	67.88 (8.52)*	65.91 (9.75)*

$p < 0.01$ , test Wilcoxon с поправкой на множественное сравнение.

Исходно, показатель эластичности кожи Cuto U у пациентов I группы не отличался в возрастных подгруппах на Д 01 ( $p=0.908152$ , MannWhitney test).

По результатам кутометрии, после проведения инъекционной терапии скинбустерами на M05 отмечено значимое повышение параметра эластичности Cuto U в обеих подгруппах более чем на 20%: 35-49 лет - 55.0 (6.72) до 67.6 (10.29) ( $p < 0.05$ , test Wilcoxon), в подгруппе 50-65 лет - с 54.7 (7.51) до 65.6 (9.21) ( $p < 0.05$ , test Wilcoxon). Статистически достоверного различия между подгруппами по данному параметру не выявлено. Показатели эластичности сохранялись высокими и стабильными на M12 в обеих возрастных подгруппах и не отличались между собой (67.2 (10.9) и 65.6 (9.21) ( $p = 0.663266$ , MannWhitney test). (табл. 8).

**Таблица 8.** Показатели увлажненности и эластичности кожи лица в разных возрастных подгруппах группы I

Визиты	Увлажненность, корнеометрия (Corneo, у.е.)		Эластичность, кутометрия (Cuto U, у.е.)	
	35-49 лет	50-65 лет	35-49 лет	50-65 лет
D0	66.4 (10.83)	67.1 (9.5)	55.0 (6.72)	54.7 (7.51)
M05	67 (7.18)	65.9 (9.31)	67.6 (10.29) *	65.6 (9.21) *
M12	67.1 (7.19)	65.9 (9.31)	67.2 (1.9) *	65.6 (9.21) *

\*  $p < 0.025$  (test Wilcoxon с поправкой на множественное сравнение) по сравнению с D01.

Таким образом, анализ инструментальных показателей в группе I увлажненности и эластичности кожи лица не показал значимых различий между возрастными подгруппами как исходно, так и после проведенной терапии. Статистически значимое повышение показателя эластичности Cuto U на M05 с сохранением результата к M12 ( $p < 0.05$ , MannWhitney test), вне зависимости от возраста подтверждается данными об клинической эффективности пациентом и врачом GAIS (табл. 10). Не обнаружено

значимых изменений и различий в показателях увлажненности эпидермиса между группами до и после лечения, что возможно связано с изначально хорошими показателями влажности кожи у женщин.

Одинаково положительная динамика параметра эластичности в обеих возрастных группах в ответ на инъекционную стимуляцию тканей с отсутствием различий между подгруппами, возможно связана с правильным отбором пациентов (согласно критериям включения/невключения) в данную терапевтическую группу без выраженных признаков фотостарения (1-2 ст. Р.Глогау, MASI менее 11), начальными проявлениями хроностарения-морщинами и складками 1-2 ст. по шкале Мерц.

### **Переносимость процедуры**

Данное исследование показало, что курс инъекций сГК с лидокаином хорошо переносится пациентами. После первой процедуры через 60 минут не было никакой разницы в болезненности между двумя способами введения. В отличие от этого, средние баллы по симптомам отек, покраснение и экхимозы были достоверно ( $p < 0.05$ ) меньше при введении канюлей по сравнению с иглой через 30 и 60 минут после инъекции (Таблица 9). Аналогичные результаты наблюдались после дальнейших визитов. По данным дневников пациентов, при канюльном методе наблюдались менее выраженные экхимозы в течение первых 4-х дней и незначительная отёчность в течение первых 2-х дней после первой процедуры по сравнению с введением сГК иглой. Однако, не выявлено разницы между техниками введения при оценке выраженности покраснения, отека, болезненности при пальпации в течение 14 дней после первого и второго визитов. Серьезных нежелательных явлений (НЯ) выявлено не было. У одной пациентки с дисфункцией щитовидной железы на фоне ОРВИ и приема противовирусных препаратов было НЯ легкой степени тяжести. Через 5 месяцев после начала терапии появились незначительное покраснение, отек, симптом Тиндаля (голубоватое просвечивание геля) в зонах введения препарата и узелки в

нижней части лица. Это явление разрешилось в течение 7 недель на фоне лечения противовоспалительными и антигистаминными препаратами, без антибиотиков, что говорит о том, что нежелательное явление было неинфекционного характера.

**Таблица 9.** Переносимость процедуры

Симптом	Время, мин	Mean (SD)	
		Канюля	Игла
Болезненность	0	0.97 (1.38)	1.19 (1.70)
	30	0.72 (1.14)	0.92 (1.48)
	60	0.67 (1.31)	0.64 (1.40)
Онемение	0	5.56 (2.26)	5.31 (2.16)
	30	4.31 (2.28)	4.33 (1.96)
	60	2.08 (1.65)	2.22 (1.71)
Отечность	0	1.81 (1.24) *	2.25 (1.13)
	30	2.25 (1.44) *	2.92 (1.13)
	60	2.64 (1.55) *	3.19 (1.41)
Покраснение	0	2.44 (1.96) *	3.42 (1.66)
	30	2.56 (2.14)*	3.36 (1.99)
	60	2.25 (2.14)*	3.03 (2.12)
Экхимозы	0	0.92 (1.95) *	2.44 (1.73)
	30	0.92 (1.89) **	2.64 (1.82)
	60	0.92 (1.89) **	2.61 (1.78)

\*различия достоверны, по сравнению с исходными показателями до лечения,  $p \leq 0.01$ ; \*\* $p \leq 0.001$ , test Wilcoxon с поправкой на множественное сравнение.

В то время как достигнутое эстетическое улучшение является ключевым моментом при лечении, боль, экхимозы и другие побочные эффекты могут

негативно влиять на удовлетворенность пациента терапией. В нашем исследовании сравнивались две методики с точки зрения эффективности лечения, нежелательных эффектов и удовлетворенности пациента. Курс инъекционной терапии закончили 35 пациентов, лишь одна пациентка выбыла из исследования в связи с множественными экхимозами после процедуры, повышенной чувствительностью кожи к боли, склонностью к синякам в анамнезе. Женщина имела тонкую чувствительную кожу, поверхностно расположенные сосуды и множественные телеангиоэктазии лица. Несмотря на то, что она имела хороший результат уже после первой инъекции, нежелание подолжать терапию было связано с длительностью реабилитационного периода.

Результаты исследования продемонстрировали значительное улучшение качества кожи лица после инъекций сГК с лидокаином обеими методами введения. К визиту M12 у большинства пациентов сохранялось эстетическое улучшение (оценки GAIS 1-3), однако, общий процент улучшения уменьшался по сравнению с визитом M05, что указывает на необходимость повторения процедур для поддержания эффекта. Рекомендуется, чтобы терапия скинбустерами сГК повторялась через 6-12 месяцев для оптимальных результатов коррекции признаков хроностарения.

Повторные инъекции геля сГК улучшают эластические свойства кожи, это может быть связано с растяжением и активацией дермальных фибробластов, что приводит к образованию нового коллагена. В настоящем исследовании показатель эластичности кожи U повышался и сохранялся стабильным до визита M12. Положительные результаты объективных инструментальных оценок дополняются положительными отзывами от пациентов. Женщины также считали, что увлажненность кожи повысилась, хотя объективно не было никакого улучшения гидратации в инструментальных оценках. Поскольку сухость кожи не являлась критерием для включения, и пациенты изначально имели достаточный уровень

увлажненности в связи с регулярным уходом за кожей и наблюдением у косметолога, возможно, поэтому не было отмечено положительной динамики инструментального показателя корнеометрии, отражающего увлажнённость эпидермиса.

Наблюдение за пациентами в течение года показало, что оба метода введения сГК хорошо переносятся, безопасны. Лишь у одной пациентки было нежелательное явление несерьезного характера на отдаленном периоде наблюдения, спустя 5 месяцев после начала терапии. Применение препарата с лидокаином может иметь важное значение для комфортности и комплаентности процедуры при выборе пациентом препарата с анестетиком.

На рисунке 18 представлены разные стороны лица с использованием разных техник введения скинбустера с помощью иглы и канюли.



**Рисунок 17. Клинический пример 8. Применение различных техник введения скинбустеров. Пациентка 55 лет, группа I. А) Игольная техника. Б) Канюльная техника**

### **3.3.1. Оценка эффективности терапии в различных возрастных группах по шкале эстетического улучшения GAIS пациентами и динамики инструментальных показателей кожи**

Оценка клинического эффекта терапии скинбустерами пациентами I группы по шкале GAIS продемонстрировала достаточно высокую удовлетворенности результатами коррекции инволюционных изменений кожи и составила на M05 - 100% 2 и 3 балла, на M12 – 82.4% 2 и 3 балла, 17.6%–1 балл. Сравнение в двух возрастных подгруппах 35-49 и 50-65 лет показало различия по среднему баллу GAIS на M05 (2.6 (0.51) и 1.9 (0.51)) и на M12 (2.5 (0.51) и 1.7 (0.44),  $p < 0.005$ , test Mann-Whitney) и отсутствие возрастных различий в показателях корнеометрии и кутометрии.

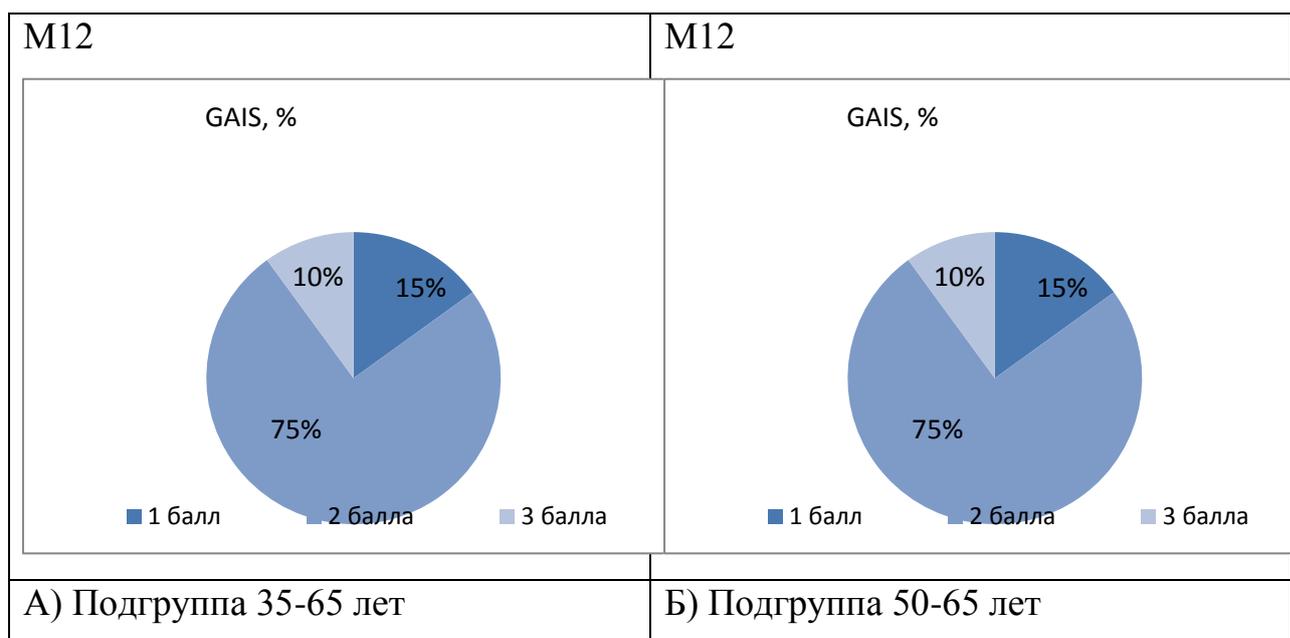
**Таблица 10.** Распределение пациентов по степени удовлетворенности клиническим эффектом в группе I (оценка пациентами по шкале GAIS)

Оценка пациентом, баллы GAIS	Группа I (n=35)		Подгруппа 35-49 лет (n= 20)		Подгруппа 50-65 лет (n=15)	
	M 05 абс. (%)	M12 абс. (%)	M 05 абс. (%)	M12 абс. (%)	M 05 абс. (%)	M12 абс. (%)
0 баллов	0	0 (0)	0	0	0	0 (0)
1 балл	0	6 (17.6)	0	3 (15)	0	4 (26.7)
2 балла	17 (48.6)	23 (67.7)	11 (55)	15 (75)	6 (40)	11 (73.3)
3 балла	18 (51.4)	5 (14.7)	9 (45)	2 (10)	9 (60)	0 (0)

**Таблица 11.** Удовлетворенность пациентов результатом комбинированной терапии в разных возрастных группах (ср. балл по шкале GAIS) в группе I

Визит	M05		M12	
	35-49 лет	50-65 лет	35-49 лет	50-65 лет
Средний балл GAIS M(σ)	2.6 (0.51)*	1.9 (0.51)	2.5 (0.51)*	1.7 (0.44)

\*-  $p < 0.05$  (тест Манн-Уитни), сравнение между группами



**Рисунок 18. Оценка отдаленных результатов процедуры пациентами I группы на M12 по шкале GAIS после терапии скинбустерами: А) Подгруппа 35-49 лет. Б) Подгруппа 50- 65 лет**

### **3.4. Изучение клинической эффективности и переносимости ретиноидов у пациентов с преобладанием признаков фотостарения**

В данном исследовании представлены результаты сравнения 2-х схем применения наружных ретиноидов в двух терапевтических группах.

Пациенты методом простой рандомизации были разделены на 2 равноценные группы по 30 человек ПА и ПБ. Терапия ретиноловым пилингом в сочетании со скинбустерами проводилась в период Д0-М04.

Пациенткам проводился курс из 3 пилингов с интервалом 3 недели. Тридцати женщинам группы ПА проводились 3 процедуры ретинолового пилинга с дополнительным применением в межпроцедурный период крема на основе ретинола (Retinol 0.3, Skin Ceuticals, США), затем в течение 2 месяцев (М02-М04) применялся комплекс процедур со скинбустерами ГК. 30 пациенткам группы ПБ проводились 3 процедуры ретиноевого пилинга и затем в течение 2 месяцев применялся курс скинбустеров (М02-М03-М04).

Ближайшие и отдаленные результаты оценивались у 52 женщин, закончивших исследование: через месяц после этапного курсового лечения скинбустерами на M05 и M12 от начала терапии ретиноидами.

### **Клиническая оценка пигментации**

Исследовано две группы пациентов. Группа ПА - 30 пациентов, возраст –  $48.53 \pm 7.86$ . Группа ПБ – 30 пациентов, возраст -  $50.1 \pm 7.92$ . Группы сопоставимы по возрасту. Ближайшие и отдаленные результаты оценивались после этапного лечения через месяц на M05 и M12 (5-ый и 12-ый месяц) в целом по группе, а так же в двух возрастных подгруппах 35-49 и 50-65 лет.

По показателям пигментации (индекс MASI) получены статистически достоверные изменения в динамике в обеих группах (табл. 12).

Исходно группы статистически однородны: показатели пигментации лба – 8.0 (6.0; 8.0) и 8.0 (6.0; 15.0) в группе ПА и группе ПБ соответственно ( $p=0.08591$ , Mann-Whitney test), показатели пигментации правой щеки – 24.0 (15.0; 24.0) и 20.0 (15.0; 24.0) ( $p=0.98557$ , Mann-Whitney test), показатели пигментации левой щеки – 24.0 (12.0; 24.0) и 20,0 (15.0; 24.0) ( $p=0.92797$ , Mann-Whitney test), показатели пигментации подбородка – 3.0 (3.0; 6.0) и 4.0 (3.0; 8.0) и индекса MASI – 16.9 (10.2; 17.1) и 16.6 (13.0; 17.1) ( $p=0.32897$ , Mann-Whitney test).

Всем пациенткам ПА и ПБ групп после окончания терапии было рекомендовано применение фотопротектора независимо от времени года в течение 12-ти месяцев наблюдения.

Анализ ближайших результатов проводился через 1 месяца после курса терапии в группах ПА и ПБ на M02 (промежуточные результаты), после инъекций на M05 (ближайшие результаты после курса лечения). Анализ отдалённых результатов проводился на этапе через 12 месяцев от начала терапии и основывался на показателях GAIS, суммарного индекса старения по визуальным шкалам Мерц и фотостарения, включающего 8 показателей

глубины статических морщин и складок лица и степень фотостарения выраженных в баллах.

**Таблица 12.** Динамика показателей пигментации

Визит	II А группа Ср.число (мин.; макс.значения)	IIБ группа Ср.число (мин.; макс.значения)	p, M test ann-Whitney
<b>Показатели пигментации лба</b>			
Д 01	8.0 (6.0; 8.0)	8.0 (6.0; 15.0)	0.08591
Д 42	6.0 (2.0; 6.0)	8.0 (6.0; 12.0)	0.02618
Д 63	6.0 (4.0; 12.0)*	3.0 (2.0; 4.0)*	0.00830
<b>Показатели пигментации правой щеки</b>			
Д 01	24.0 (15.0; 24.0)	20.0 (15.0; 24.0)	0.98557
Д 42	17.5 (9.0; 20.0)	15.0 (12.0; 20.0)	0.61273
Д 63	15.0 (12.0; 20.0)*	10.5 (9.0; 12.0)*	0.01466
<b>Показатели пигментации левой щеки</b>			
Д 01	24.0 (12.0; 24.0)	20.0 (15.0; 24.0)	0.92797
Д 42	18.0 (8.0; 20.0)	16.0 (12.0; 20.0)	0.60010
Д 63	15.0 (12.0; 20.0)*	10.5 (6.0; 12.0)*	0.00269
<b>Показатели пигментации подбородка</b>			
Д 01	3.0 (3.0; 6.0)	4.0 (3.0; 8.0)	0.51518
Д 42	3.0 (3.0; 4.0)	3.0 (3.0; 6.0)	0.41593
Д 63	3.0 (2.0; 6.0)*	2.0 (2.0; 3.0)*	0.26237
<b>Индекс MASI</b>			
Д 01	16.9 (10.2; 17.1)	16.6 (13.0; 17.1)	0.32897
Д 42	12.0 (8.1; 14.1)	12.8 (10.4; 17.1)	0.27807
Д 63	11.0 (9.9; 14.0)*	7.8 (6.5; 9.1)*	0.00113

\* Динамические изменения внутри группы статистически достоверны, Friedman test  $p < 0.05$ .

## **Колориметрия**

**Колориметрия** оценивалась у 52 пациентов (25 из ПА и 27 из ПБ подгрупп). По результатам колориметрии во ПА группе получены статистически достоверные изменения в динамике следующих показателей: pigment 1L\*, pigment 1a\*, pigment 2L\*, pigment 2a\*, pigment 2b\*, royno 1L\*, royno 1a\*; а в Группе 2 - pigment 1L\*, pigment 1a\*, pigment 1b\*, royno 1L\*, royno 1a\* (p, критерий Fridman).

### **Инструментальные показатели корнеометрии и кутометрии**

Исходно группы статистически однородны по показателю корнеометрии – 62.2 (55.1; 64.6) и 66.0 (60.1; 67.6) в группах ПА и ПБ соответственно (p= 0.21469, Mann-Whitney test), неоднородны по показателю **кутометрии** (Cuto U) – 54.5 (50.0; 61.0) и 61.5 (58.0; 65.0) (p=0.02251, MannWhitney test). После завершения терапии на Д 63 в обеих группах не было выявлено значимых изменений показателей эластичности и увлажненности эпидермиса.

### **Постпроцедурный период**

Был проведён анализ постпроцедурных дневников, заполненных пациентами по 10-бальной системе самооценки (0-отсутствие симптома, 10-максимально выраженный симптом). Опросник постпроцедурного периода включал 8 ожидаемых симптомов воспаления (покраснение, отёчность, зуд, жжение, стягивание, сухость, шелушение, высыпания) после ретиноевого пилинга (табл. 13).

**Таблица 13.** Проявление кожных симптомов в постпроцедурный период

Признак	Средняя выраженность, баллы		P, Mann-Whitney	Начало-окончание, дни		Пик макс. проявлений, день	
	ПА	ПБ		ПА	ПБ	ПА	ПБ
Покраснение	0.78 (0.86)	0.53 (0.83)	0.339327	1-7	1-8	1	1
Отёчность	0.24 (0.17)	0.34 (0.23)	0.569112	1-7	1-7	2	2
Жжение	1.22 (0.27)	0.4 (0.29)	0.442624	1-8	1-11	1	1
Стягивание	0.2 (0.12)	0.31 (0.18)	0.294548	4-12	4-9	6	5
Сухость	1.22 (0.83)	1.05 (0.93)	0.582974	1-21	1-16	3	3
Шелушение вокруг рта	0.95 (0.32)	0.7 (0.41)	0.485749	1-14	1-14	5	4
Шелушение щёк	0.77 (0.49)	0.57 (0.38)	0.472001	1-21	1-11	3	5
Высыпания, герпес	0.2 (0.11)	0.31 (0.18)	0.294548	1-21	4-9	6	5

**Рисунок 19.** Симптом шелушение у пациентки 50 лет из группы ПБ на 3-й день после ретиолового пилинга.

Выраженность ожидаемых симптомов воспаления/раздражения кожи (в баллах) и продолжительность (дни) после пилинга представлены ниже в соответствии с рисунками 20-29.

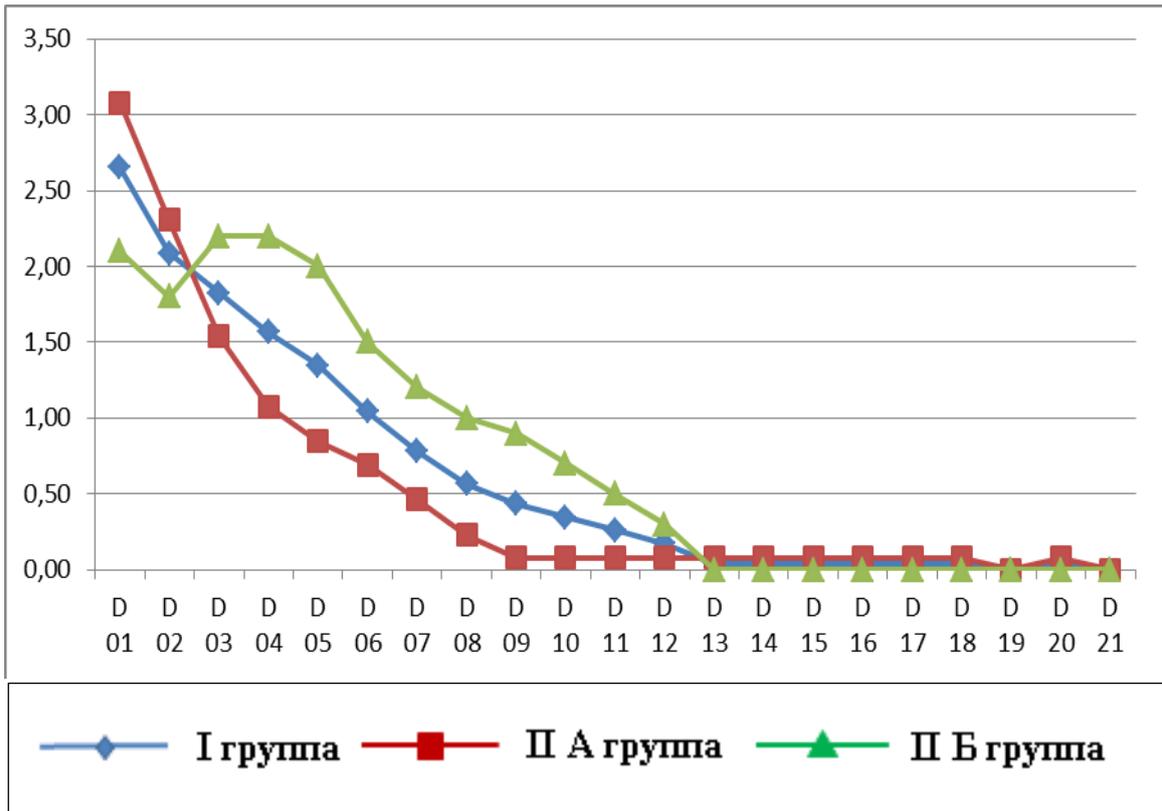


Рисунок 20. Динамика показателей покраснения

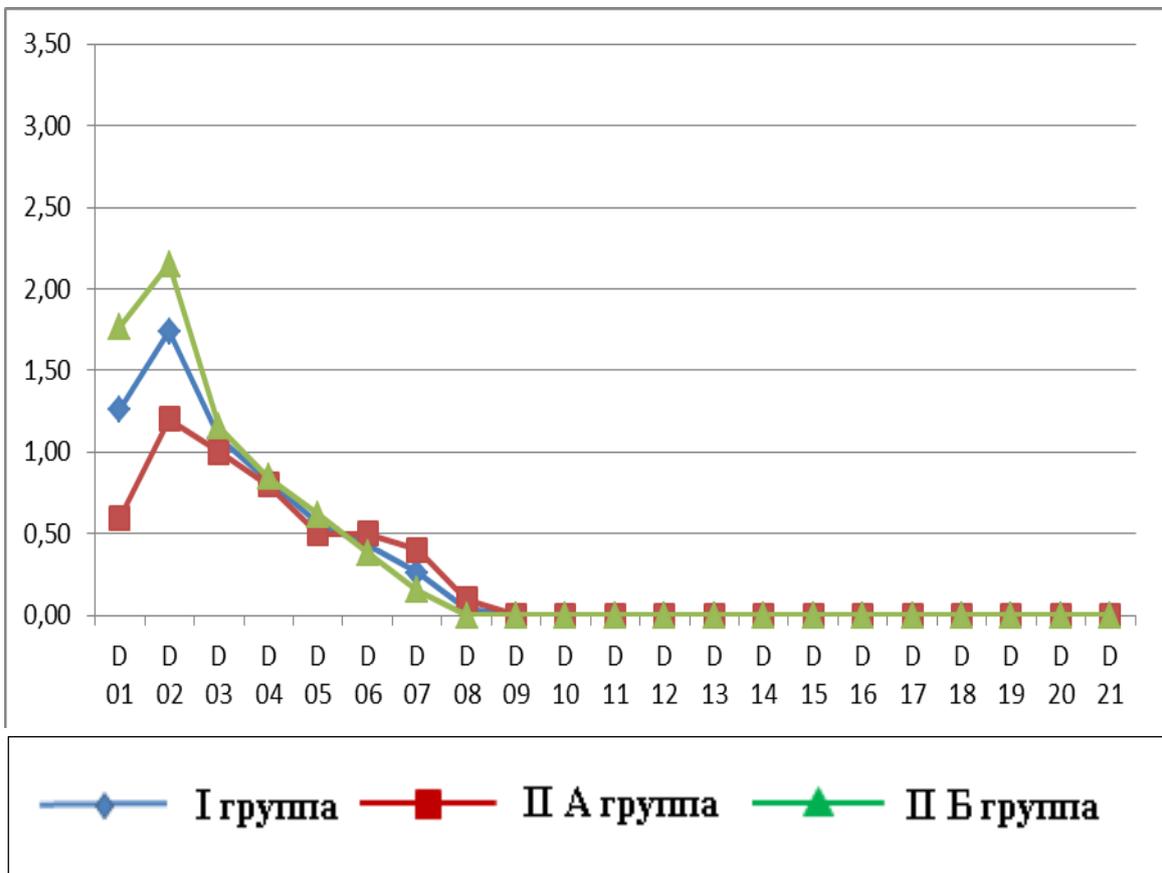


Рисунок 21. Динамика показателей отечности

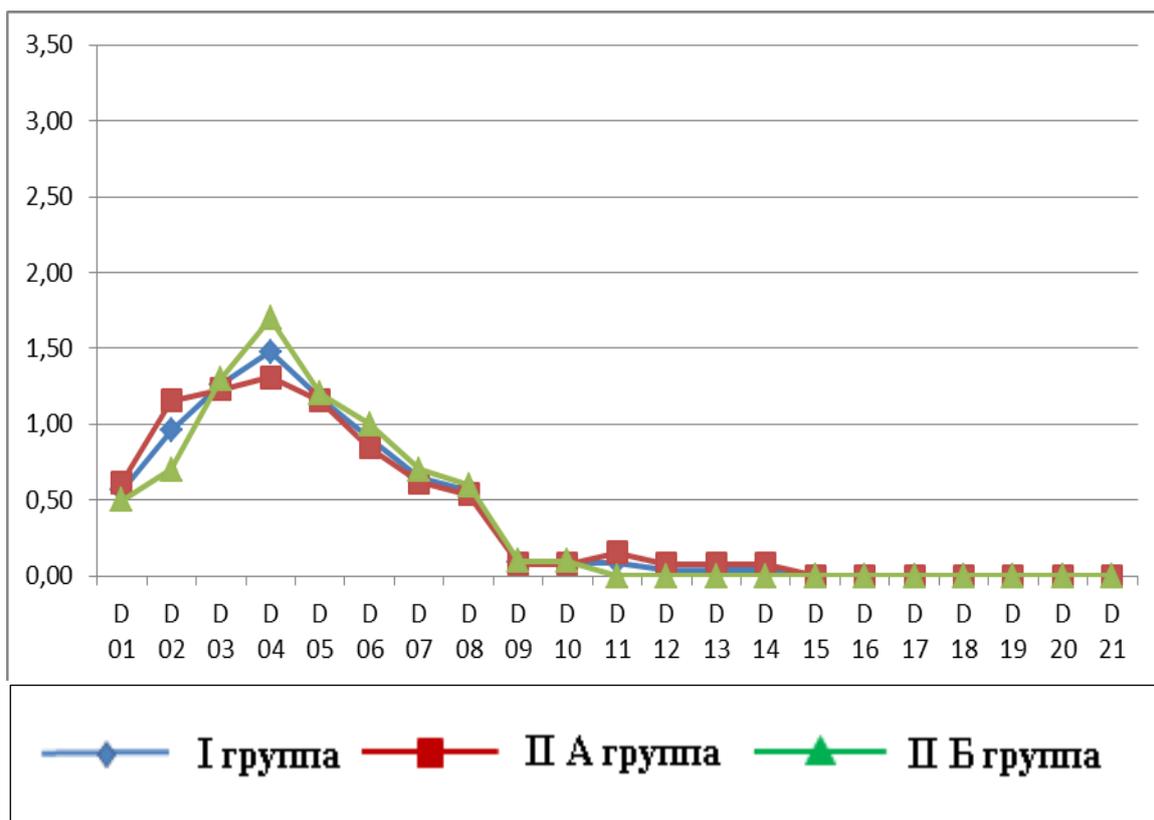


Рисунок 22. Динамика показателей зуд

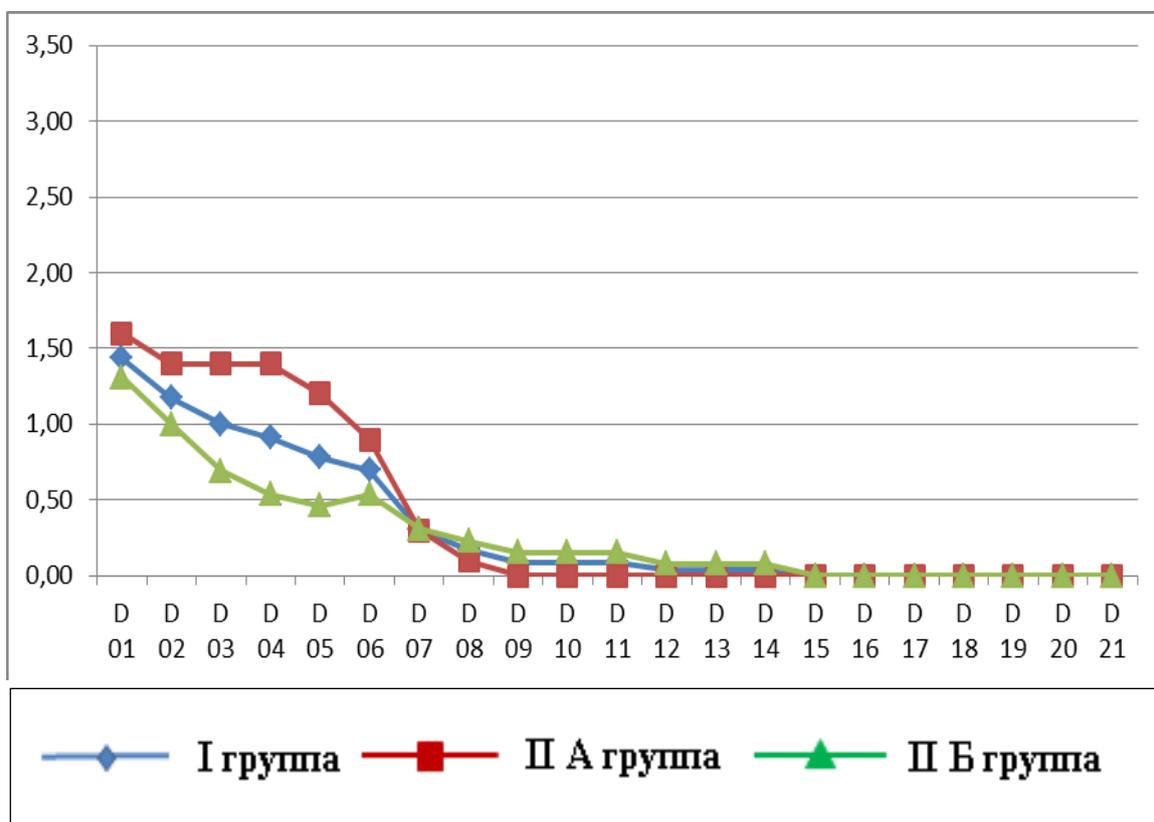


Рисунок 23. Динамика показателей жжения

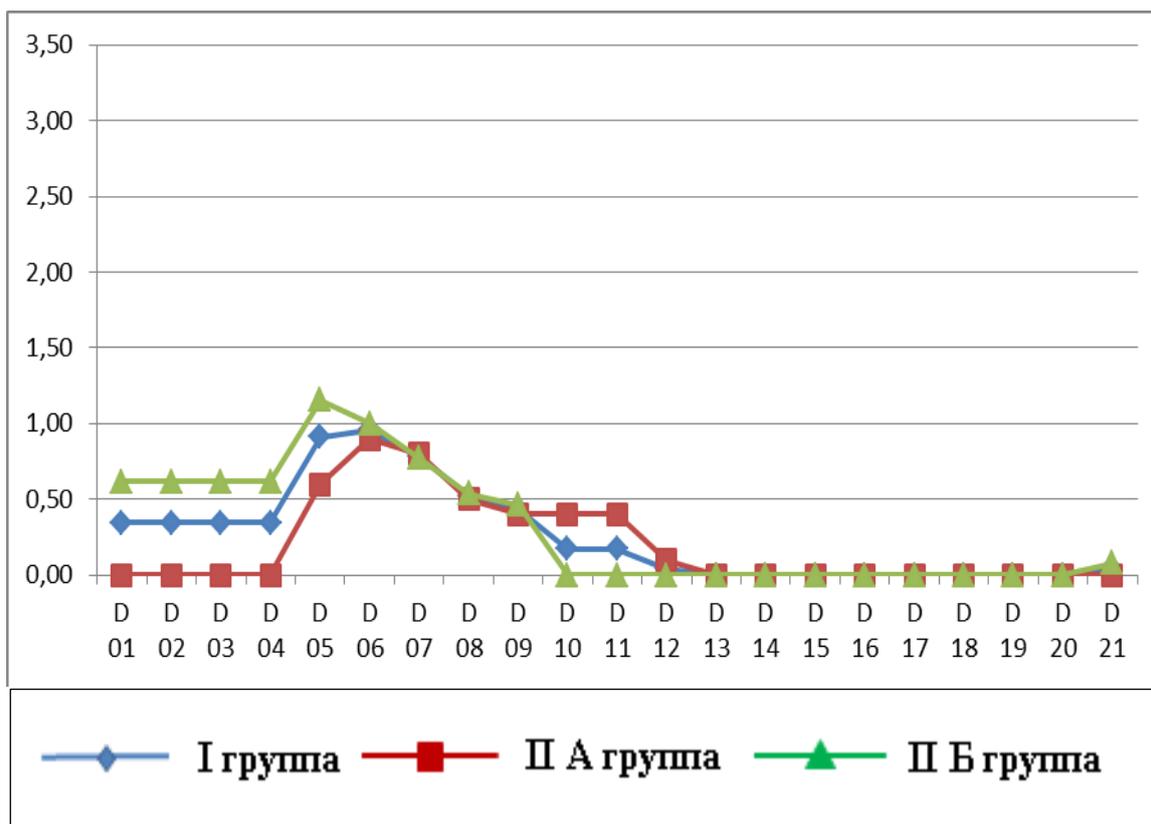


Рисунок 24. Динамика показателей стягивания

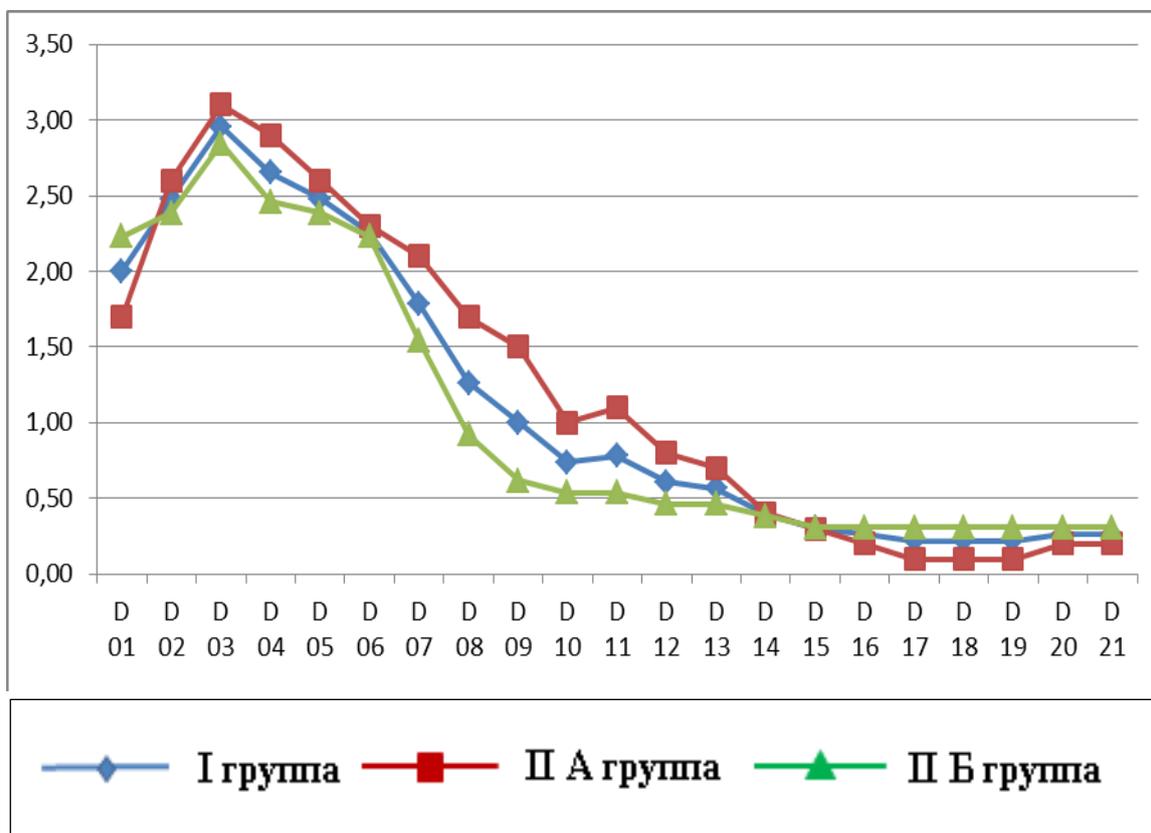


Рисунок 25. Динамика показателей сухости

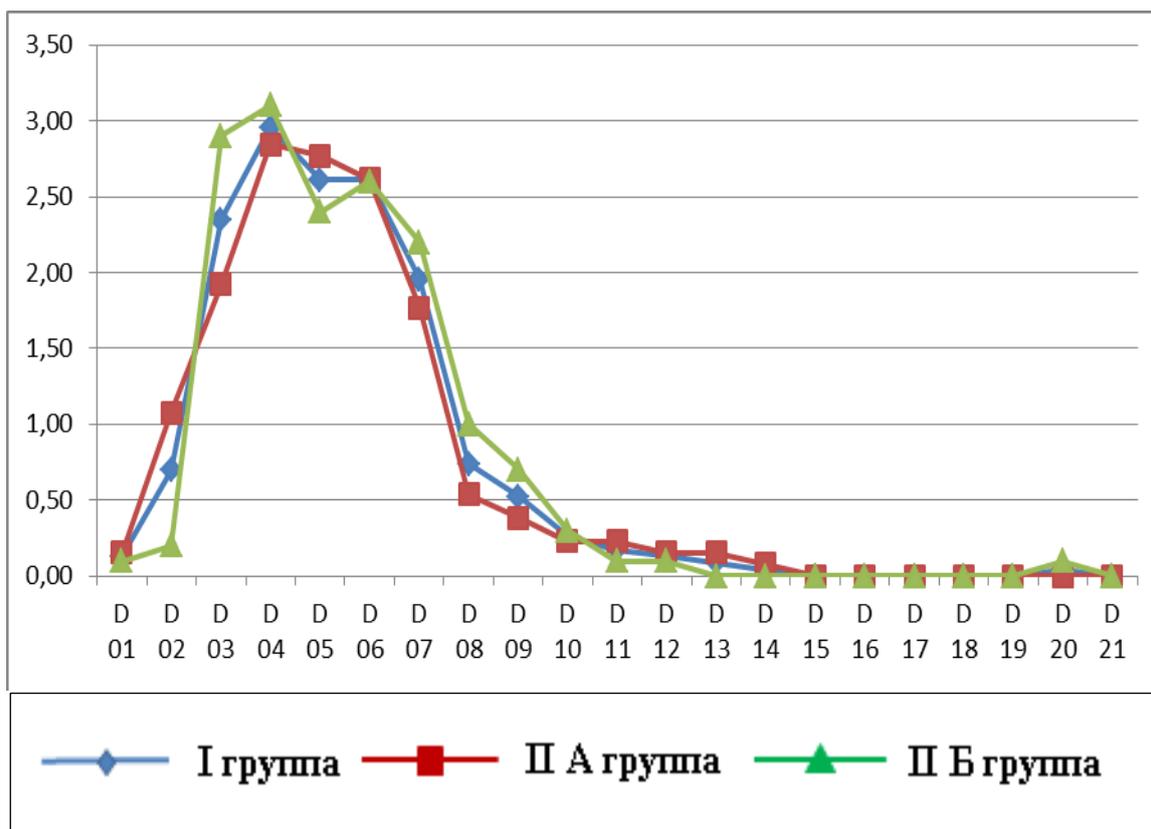


Рисунок 26. Динамика показателей шелушения подбородка

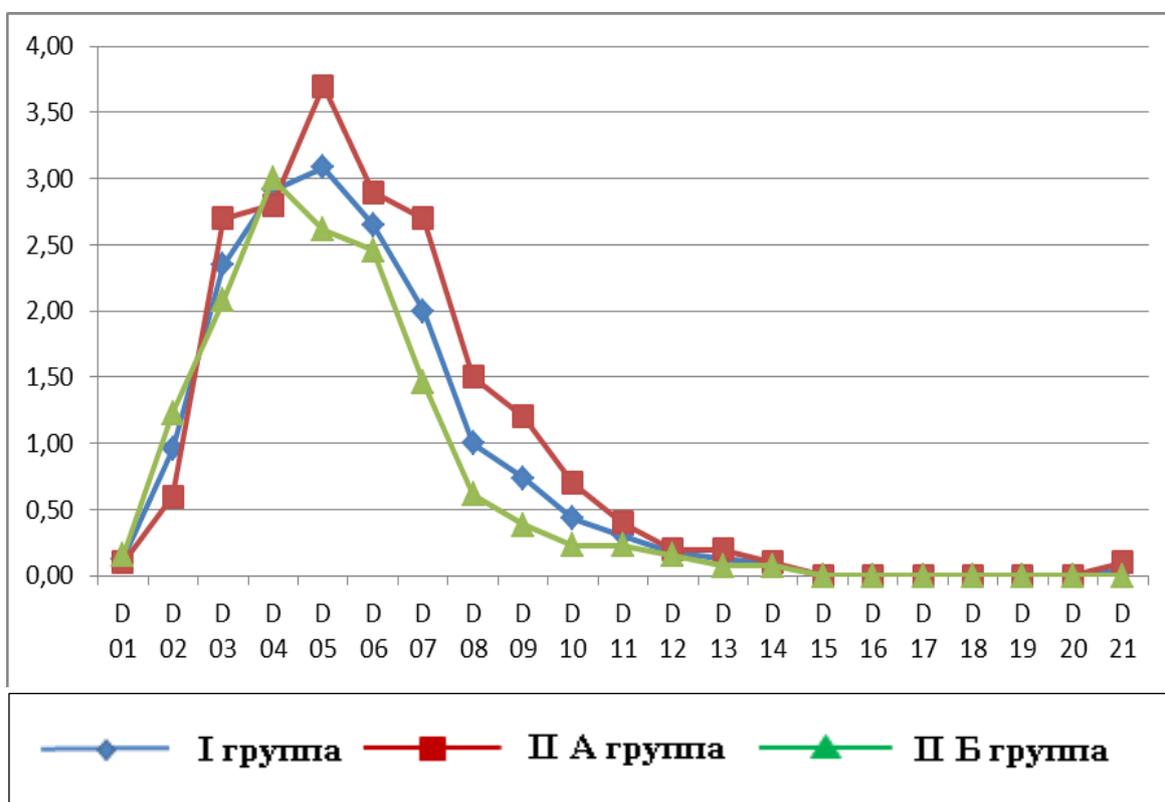


Рисунок 27. Динамика показателей шелушения периоральной области

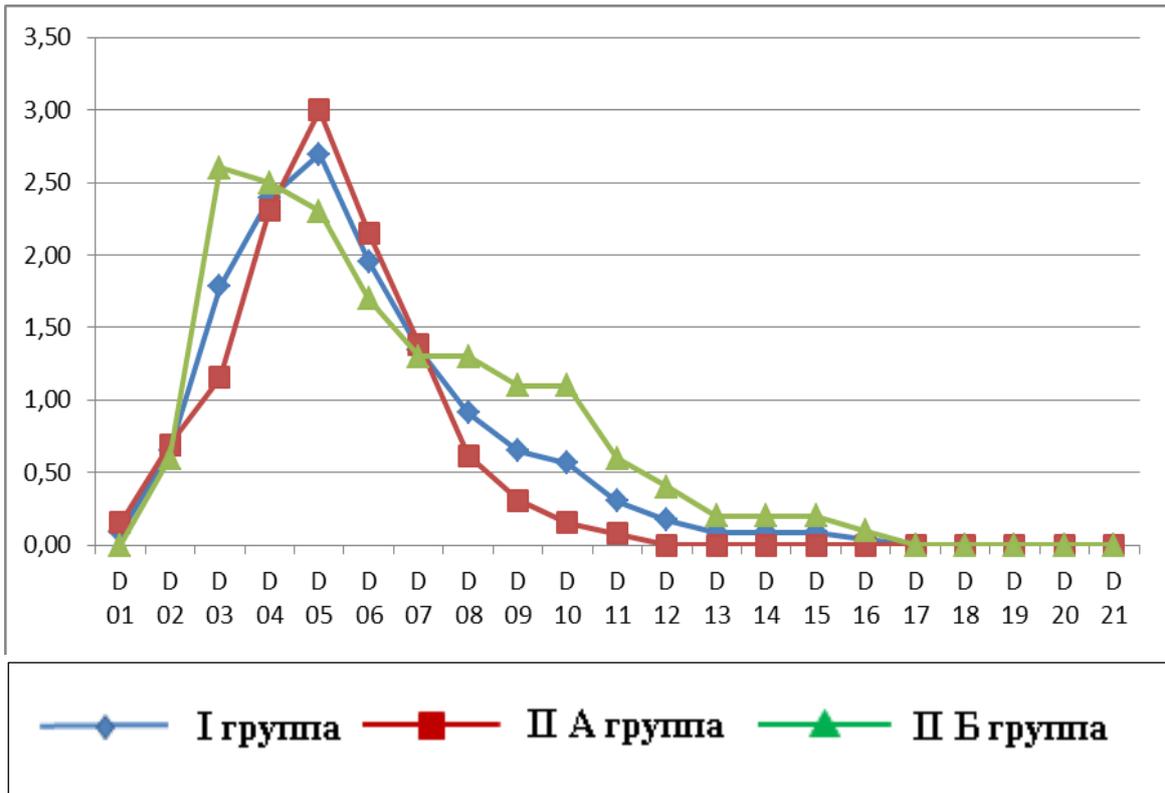


Рисунок 28. Динамика показателей шелушения щек

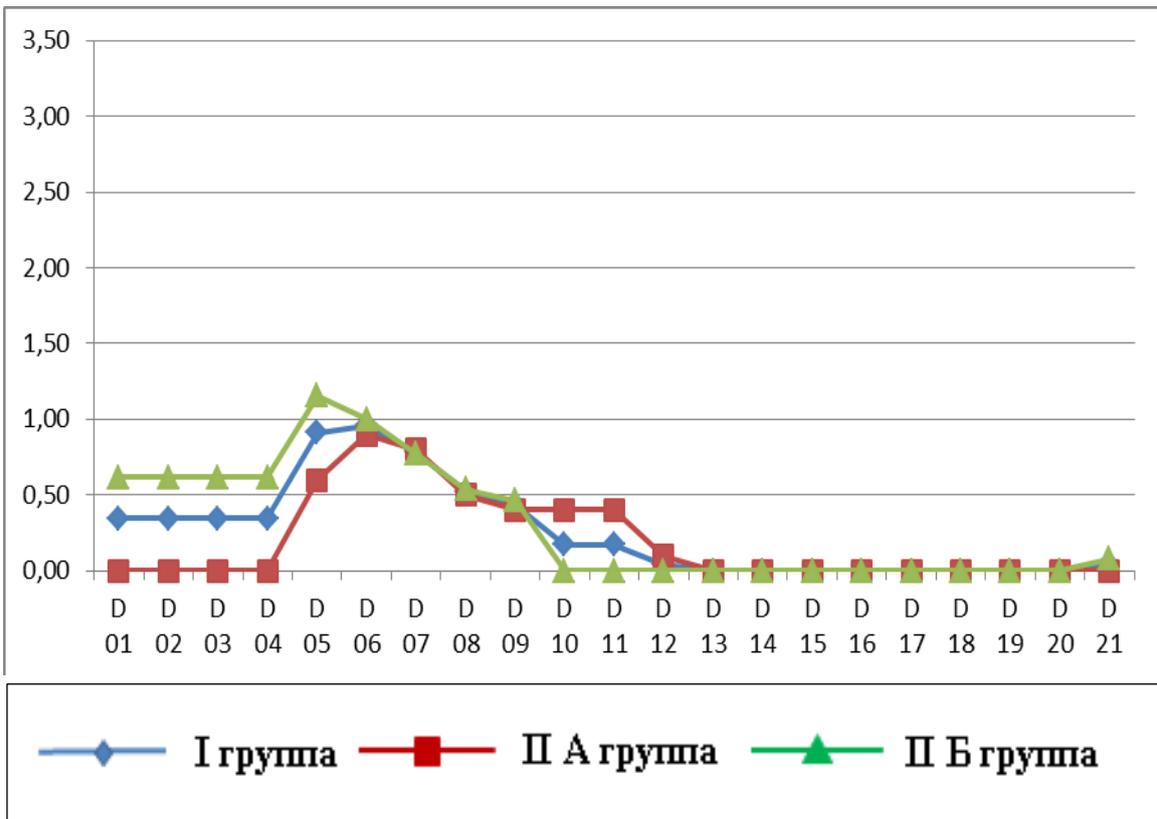


Рисунок 29. Динамика показателей высыпаний

Расчеты по сравнению выраженности НЯ в группах наглядно демонстрируют, что различий по выраженности НЯ в подгруппах не отмечено (табл. 13).

Герпетические высыпания в области щек, периоральной зоне и красной кайме губ наблюдались у 9.8% женщин (2 случая в ПА и 3 во ПБ группах) на первой неделе после пилинга. Все пациентки с первых дней высыпаний использовали наружно и внутрь Ацикловир. Заметное покраснение, мелко- и крупнопластинчатое шелушение у большинства пациентов начиналось на третьей сутки с периоральной области, продолжались до 7 дней с пиком симптомов на 3-5 сутки после пилинга. Отмечено, что у женщин с сухой чувствительной кожей симптомы воспаления кожи были более выраженные.

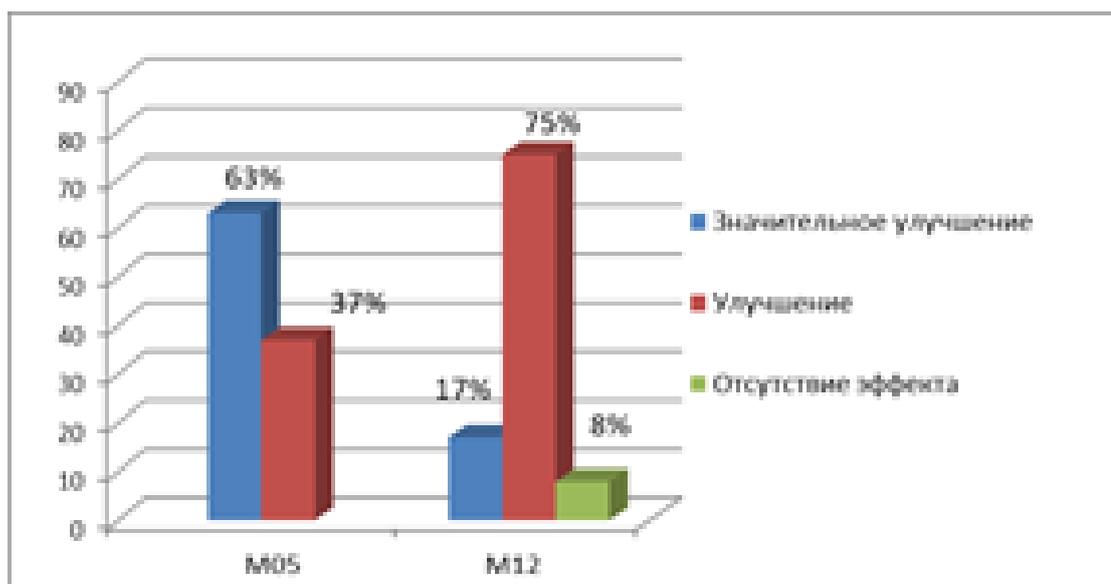
### **Отдаленные результаты**

Анализ отдалённых результатов проводился на этапе через 12 месяцев от начала терапии и основывался на показателях GAIS, суммарного и среднего балла старения (стадия 0 оценивалась как 0 баллов, стадия I и II как 1 и 2 балла, III и IV стадии 3 и 4 балла соответственно). Индекс старения рассчитывался как сумма среднего балла старения по визуальным шкалам Мерц, Р.Глагау и ВШФ, деленная на 3. В таблице 14 представлена динамика возрастных изменений, выраженная согласно подсчету в баллах на M05 и M12.(табл.14).

**Таблица 14.** Динамика возрастных изменений лица у пациентов ПА и ПБ терапевтических групп (n=52)

Признак старения	До	После лечения M05	После лечения M12
Средний балл старения лица по ВШС Мерц, M(SD)	2.0 (0.46)	1.5 (0.47) *	1.7 (0.55) *
Суммарный балл старения по ВШС Мерц, M(SD)	15.7 (3.66)	11.8 (3.79) *	13.3 (4.39) *
Степень старения по Р.Глогау, M(SD)	1.9 (0.75)	1.2 (0.67) *	1.7 (0.67) *
Степень фотостарения по ВШФ, M(SD)	1.9 (0.75)	1.2 (0.67) *	1.3 (0.61) *
Индекс старения, M(SD)	1.9 (0.60)	1.3 (0.55) *	1.5 (0.53) *

\* Различия достоверны по отношению к показателям до лечения при значениях *P*, *Friedman* < 0.0001.



**Рисунок 30.** Эффективность комбинированной терапии GAIS, оцененная пациентами в группах ПА и ПБ с фото- и хроностарением

В результате проводимой комбинированной этапной терапии наружными ретиноидами, скинбустерами на основе сГК отмечено значимое уменьшение выраженности морщин и складок лица, снижение среднего и

суммарного балла старения, степени фотостарения ( $p < 0.00001$ ) (табл. 15). На рисунке 31 представлена эффективность комплексной терапии, согласно GAIS M05 и M12.

Анализ отдаленных результатов проведенной дифференцированной терапии в ПА и ПБ группах показал достоверные положительные изменения: уменьшение суммарного индекса старения и стадии фотостарения ( $p \leq 0.05$ ). В группе I, с преобладанием признаков хроностарения, изначально определялись низкие значения при оценке ИИК лица и, следовательно, при монотерапии скинбустерами, направленной на поддержание качества кожи, была отмечена не столь выраженная разница в показателях, по сравнению с группой ПА и ПБ. Тем не менее, положительный клинический результат терапии сГК сохранялся на протяжении 12 месяцев. Более выраженный клинический эффект отмечен у пациентов, получивших комбинированную терапию (табл.15,16).

**Таблица 15.** Показатели шкалы МЕРЦ в Группе I и Группе II

Критерий	Группа I (n=35)		Группа II (n=52)	
	Суммарный балл МЕРЦ, М (σ)	Средний балл МЕРЦ, М (σ)	Суммарный балл МЕРЦ, М (σ)	Средний балл МЕРЦ, М (σ)
<b>D0</b>	7.4 (3.19)	0.9 (0.40)	15.7 (3.66)	2.0 (0.46)
<b>M05</b>	5.8 (2.73) *	0.7 (0.35) *	11.8 (3.79) *	1.5 (0.47) *
<b>M12</b>	6.7 (2.97) *	0.8 (0.38) *	13.3 (4.39) *	1.7 (0.55) *

\* test Wilcoxon с поправкой на множественное сравнение,  $p < 0.025$

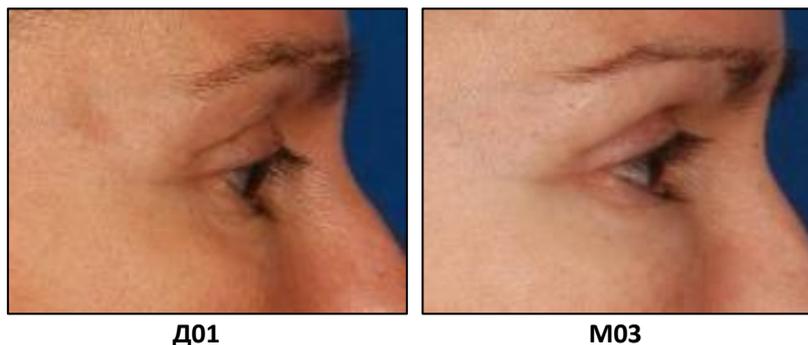
**Таблица 16.** Отдаленные результаты лечения в терапевтических группах

Терапевтические группы	Фотостарение, М (σ)		Суммарный индекс старения, М (σ)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
I (n=35)	0.94(0.06)	0.94(0.03)	7.36(1.03)	6.69(1.33)*
IIА (n=27)	2.04(0.07)	1.48(1.03)*#	18.96(1.56)	9.13(1.33)*#
IIБ (n=25)	1.85(1.03)	1.22(1.11)*#	17.96±1.13	9.72(1.03)*#

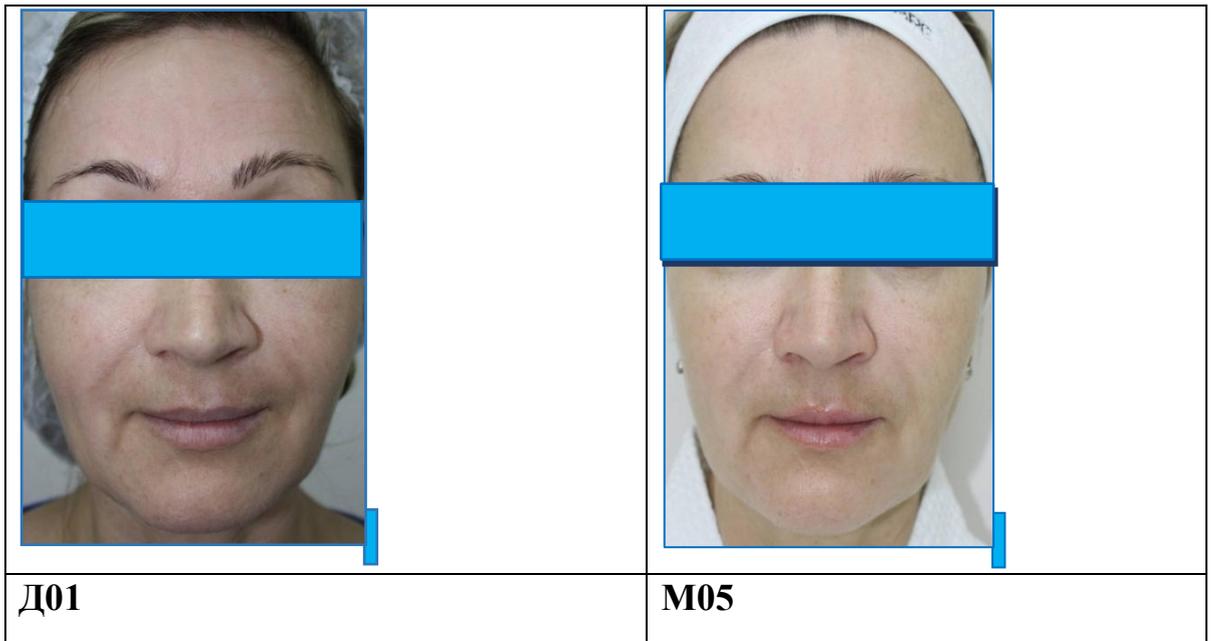
\* Различия достоверны по отношению к показателям до лечения при значениях  $p < 0.05$ ; test Wilcoxon.

# Различия достоверны по отношению к показателям в первой подгруппе при значениях  $p < 0.05$ , test Mann-Whitney.

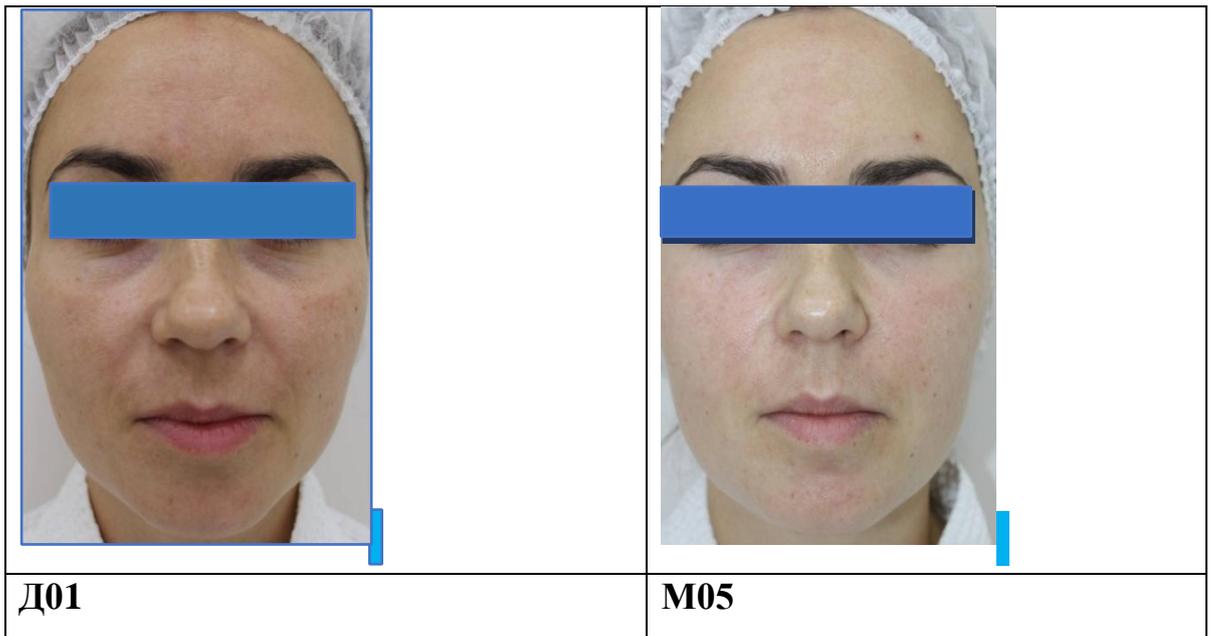
На рисунках 31–35 представлены клинические примеры ближайших результатов (осветление тона кожи и очагов пигментации, уменьшение глубины морщин и складок лица) у пациентов разного возраста IIА и IIБ группах, получивших комбинированную терапию наружными ретиноидами, скинбустерами и филлерами.

**Рисунок 31.** Клинический пример 9. Группа IIА. Пациентка 50 лет

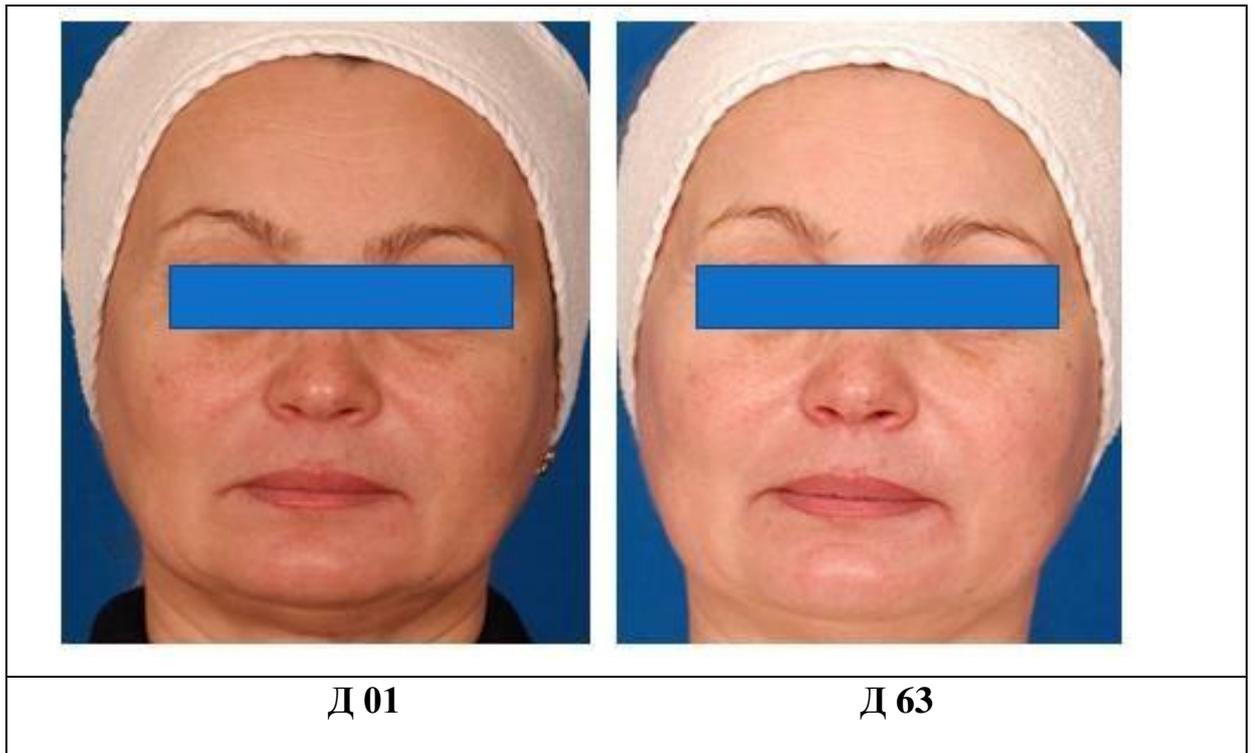
Ближайшие результаты после курса лечения ретиноевым пилингом, кремом на основе ретинола (R0.3) и скинбустерами. На D01 глубина морщин «гусиные лапки» до лечения 2 балла, лентиго 2 балла (++) , на M03 «гусиные лапки» 1 балл, лентиго 1 балл (+), индекс MASI 7.



**Рисунок 32. Клинический пример 10. ПА Группа. Пациентка 48 лет**



**Рисунок 33. Клинический пример 11. Группа ПА. Пациентка 36 лет**



**Рисунок 34. Клинический пример 12. Группа ПБ. Пациентка 57 лет**

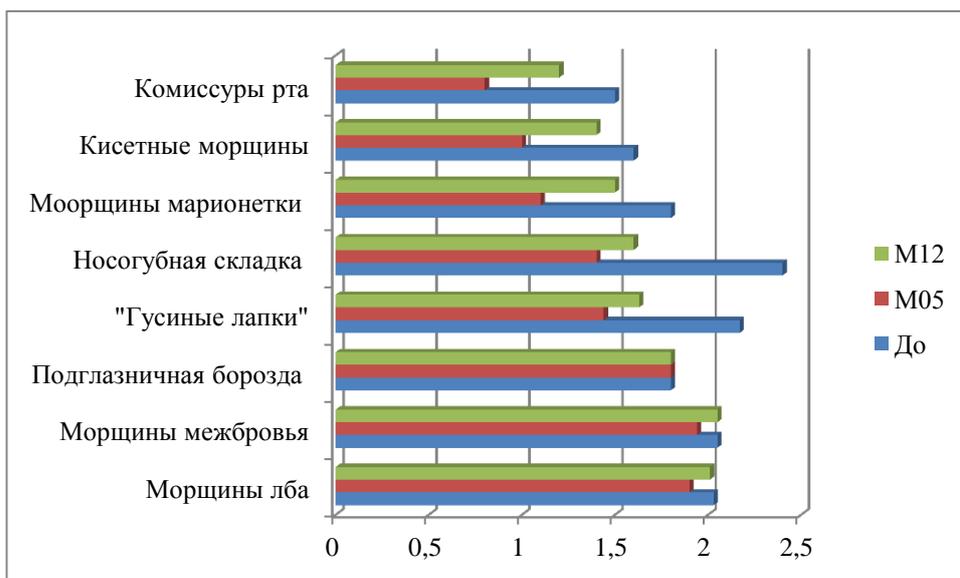


**Рисунок 35. Клинический пример 13. Группа ПБ. Пациентка 65 лет**

Одним из немаловажных критериев эффективности КК лица является уменьшение глубины морщин и складок с использованием 5-бальной визуальной шкалы старения (ВШС) Мерц. Многолетний отечественный и

международный опыт применения филлеров и ботулинотерапии показал возможности уменьшения выраженности морщин от 1 до 3 баллов. Изучаемые наружные и инъекционные методы с зональной направленностью и глубиной воздействия на кожу лица в данном исследовании, демонстрируют хорошую клиническую эффективность в коррекции периорбитальных и кисетных морщин, носогубных складок лица скинбустерами.

На рисунке 37 в представленной динамике выраженности глубины морщин в изучаемой группе, нами не обнаружено положительных изменений в зоне подглазничной борозды, где не проводилась инъекционная коррекция. Во всех остальных зонах выявлены значимые изменения в среднем на 1.17(0.13) балла.



**Рисунок 36. Динамика выраженности морщин после комплексной терапии наружными ретиноидами, скинбустерами в группах ПА и ПБ**

### **3.4.1. Оценка эффективности терапии в различных возрастных группах по шкале эстетического улучшения GAIS и динамики инструментальных показателей кожи**

Оценка клинического эффекта терапии пациентами II группы по шкале GAIS продемонстрировала высокую степень удовлетворенности результатами коррекции инволюционных изменений кожи с использованием наружных ретиноидов и инъекционной терапией скинбустерами и составила на M05 - 100% (2 и 3 балла), и M12 - 92.3% (1 балл-17.3%, 2 и 3 балла -75%). Сравнение в двух возрастных подгруппах показало, что пациенты 35-49 лет в большей степени были удовлетворены результатами комбинированной терапии по сравнению с пациентами 50-65 лет: отмечена значимая разница между возрастными подгруппами по среднему баллу GAIS на M05 и M12 ((2.6 (0.5) и 2.2 (0.48); 2.6 (0.49) и 1.6 (0.87)), ( $p < 0.005$ , test Mann-Whitney). На визите M05 в обеих подгруппах в 100% отмечались высокие показатели эстетической удовлетворенности по шкале GAIS 2 и 3 балла. На M12 в подгруппе 35-49 лет 95% пациентов оценили результат на 2 и 3 балла, тогда как в подгруппе старше 50 лет только 62.5% (табл.17,18).

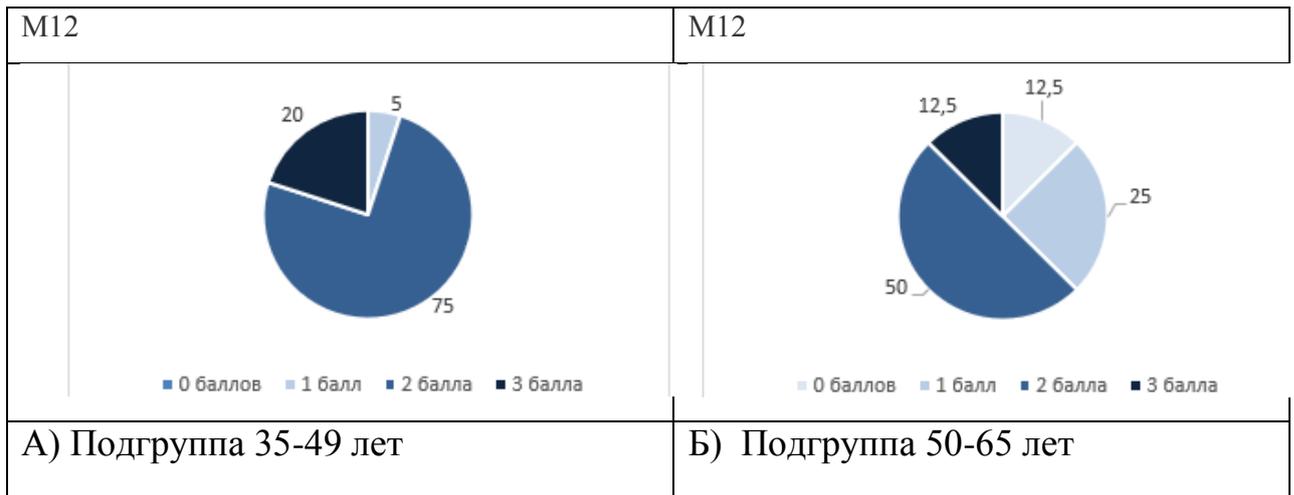
**Таблица 17.** Распределение пациентов по степени удовлетворенности клиническим эффектом комбинированной терапией наружными ретиноидами и инъекциями скинбустеров в группе II (оценка пациентами по шкале GAIS)

Оценка GAIS, баллы	Подгруппа 35-49 лет (n= 20)		Подгруппа 50-65 лет (n=32)	
	M 05 абс. (%)	M12 абс. (%)	M 05 абс. (%)	M12 абс. (%)
0 баллов	0	0	0	4 (12.5)
1 балл	0	1 (5)	0	8 (25)
2 балла	8 (40)	15 (75)	12 (37.5)	16 (50)
3 балла	12 (60)	4 (20)	20 (62.5)	4 (12.5)

**Таблица 18.** Удовлетворенность пациентов клиническим эффектом комбинированной терапии в разных возрастных группах

Визит	M05		M12	
	35-49 лет	50-65 лет	35-49лет	50-65лет
Средний балл GAIS, M( $\sigma$ )	2.6 (0.5) *	2.2 (0.48)	2.6 (0.49) *	1.6 (0.87)

\*-  $p < 0.05$  (тест Манн-Уитни), сравнение группами.



**Рисунок 37. Оценка отдаленных результатов процедуры пациентами II группы на M12 по шкале GAIS после комбинированной терапии ретиноидами и скинбустерами: А) Подгруппа 35-49 лет. Б) Подгруппа 50- 65 лет**

Исходно эластичность кожи пациентов II группы с признаками фотоповреждения и хроностарения, отличалась в возрастных подгруппах на Д01, показатель Cuto U был ниже в старшей возрастной подгруппе ( $p=0.003956$ , MannWhitney test). По результатам кутометрии, после проведения комбинированной этапной терапии скинбустерами спустя месяц, на M05 отмечено значимое повышение параметра эластичности Cuto U в обеих подгруппах: 35-49 лет - на 15 % (с 60.1(5.72) до 69.5(6.29) ( $p<0.05$ , test Wilcoxon), в подгруппе 50-65 лет - на 20% с 54.7(6.41) до 65.8 (7.21) ( $p<0.05$ , test Wilcoxon). Статистически достоверного различия между подгруппами по данному параметру не выявлено -  $p=0.065629$  MannWhitney test. Показатели эластичности сохранялись более стабильными на M12 в младшей возрастной подгруппе, с более выраженным уменьшением в подгруппе 50-65 лет и значимо отличались между собой (68.2 (6.19) и 61.5 (5.21) ( $p=0.004027$ , MannWhitney test) (табл. 20).

**Таблица 20.** Показатели увлажненности и эластичности кожи лица в группе II

Визит	Увлажненность, (корнеометрия, у.е.)		Эластичность, кутометрия (Cuto U, у.е.)	
	35-49 лет	50-65 лет	35-49 лет	50-65 лет
D0	63.4 (8.13)	65.2 (9.52)	60.1 (5.72)	54.7 (6.41)
M05	65.4 (6.18)	66.9 (10.42)	69.5 (6.29) *	65.8 (7.08) *
M12	68.1 (8.31)	66.4 (9.83)	68.2 (6.19) *	61.5 (5.17) *

\* $p < 0.025$  (test Wilcoxon с поправкой на множественное сравнение), по сравнению с D01), по сравнению с D01.

Анализ инструментальных показателей в группе II - увлажненности и эластичности кожи лица показал значимые различия между возрастными подгруппами только по показателю кутометрии на D01 и M12 после проведенной комбинированной терапии, его повышение на M05 и M12 вне зависимости от возраста, с более стойким сохранением улучшенного показателя Cuto U в младшей подгруппе 35-49 лет ( $p < 0.05$ , MannWhitney test). Не обнаружено значимых изменений и различий в показателях увлажненности эпидермиса между группами до и после лечения, что возможно связано с изначально хорошими показателями влажности кожи у женщин, либо с недостаточным количеством испытуемых.

Таким образом, комплексная оценка эффективности комбинированной терапии с использованием инструментальных методов, GAIS, индексов старения по ВШС, авторской ВШФ свидетельствует о явно выраженном положительном влиянии дифференцированного этапного лечения наружными ретиноидами, скинбустерами сГК на эстетическую удовлетворенность пациентов и врачей в коррекции признаков фотоповреждения и хроностарения лица.

### **3.5. Перспективы дальнейшей разработки темы**

Для разработки эффективного протокола лечения в разных возрастных группах и объективной оценки перспектив клинического применения комбинации разнонаправленных методов терапии наружными ретиноидами и инъекциями стабилизированной гиалуроновой кислотой, необходимо проведение дальнейших исследований с включением большего числа пациентов и анализом влияния на функциональные показатели инволюционно измененной кожи. Изучение одновременного, а не поэтапного применения скинбустеров, ретиноидов и/или лазерных технологий с целью оптимизации протокола лечения фото- и хроностарения кожи для получения более быстрого и выраженного клинического эффекта, также является одним из перспективных направлений в косметологии.

Разработанный дифференцированный подход с использованием комбинированного метода имеет перспективы для применения в дерматологии при заболеваниях, сопровождающихся нарушением пигментации и эластичности кожи, нарушением структуры эпидермально-дермальных слоев, таких как рубцовые атрофии, акне, рубцы постакне, мелазма и др.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерес к эффективным и безопасным методам коррекции возрастных изменений кожи лица сохраняет свою актуальность в связи с продлением периода активного долголетия, повышением качества жизни и важной ролью самооценки внешности современной женщины. Несмотря на хорошо изученные в последние десятилетия признаки фото- и хроностарения, имеющиеся классификации старения, особое внимание вызывает поиск простых диагностических критериев оценки клинической эффективности технологий, замедляющих развитие инволюционных изменений, воздействующих на механизмы развития фотоповреждения, гликационного стресса кожи (Олисова О.Ю, 2012, Круглова Л.С., 2014, Kligman A., 1986, Gilchrest B., Yaar M., 1992, Y.Yoney, 2012).

Инъекционные методы терапии хроно- и фотостарения (ботулинотерапия, филлеры, скинбустеры, биоревитализанты) прочно занимают лидирующую позицию среди современных нехирургических технологий (Эрнандес Е.И., Губанова Е.И., 2015, Матушевская Е.В, 2015, Орлова О.Р., 2016, Asher B., 2016, Redaelly A., 2016, Панова О.С., 2014). В эстетической дерматологии акцент на химические пилинги и наружные ретиноиды связан с многогранными положительными эффектами на фотоповрежденную кожу, доступностью и эффективностью. Особый интерес вызывают комбинированные методы терапии коррекции ВИК.

Применение скинбустеров на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты (Landau M., 2016, Gubanova E., Starovatova P., 2015), биоревитализантов (Лапатина Н.В., 2013, 2016, Гайдаш Н.В., 2015, Kersher M., 2010, 2017) и наружных средств на основе ретинола (Обаджи З., 2014) является современным трендом комплексного подхода к улучшению качества кожи и омоложению лица. Тем не менее, опубликованных работ, посвященных изучению комбинации методов и отдаленной их эффективности в научной литературе встречается ограничено, что является

важным обстоятельством, подчеркивающим актуальность поиска новых патогенетически обоснованных, дифференцированных подходов к терапии инволюционных изменений кожи.

В работе в соответствии с поставленной целью решались задачи по научному обоснованию комбинированного применения ретиноидов и инъекций скинбустерами при различных методологических подходах с учетом объективных клинических (визуальная шкала Мерц, визуальная шкала фотостарения, шкала Р.Глогау, суммарного индекса старения, MASI, GAIS) и специальных методов (колориметрия, кутометрия, корнеометрия, фотография) исследования.

Настоящее исследование на первом этапе анализа признаков хроно- и фотостарения кожи было выполнено с участием 360 пациентов от 35 до 70 лет, из которых было отобрано 100 женщин в возрасте 35-65 лет для проведения инъекционной монотерапии скинбустерами и этапной терапии ретиноидами и скинбустерами. В соответствии с критериями включения и исключения, преобладания признаков хроностарения или фотоповреждения кожи лица в исследование были включены 96 женщин, для проведения дифференцированной терапии. Пациенты были разделены на 2 терапевтические группы наблюдения (I группа – монотерапия, II группа – комбинированный метод), с распределением внутри группы методом простой рандомизации на две подгруппы с учетом терапии первого этапа: ретинолового пилинга и крема с ретинолом, и только ретинолового пилинга (ПА основная подгруппа и ПБ-сравнения). При оценке ближайших и отдаленных результатов (M05 и M12), дополнительно эффективность терапии сравнивалась в двух возрастных подгруппах 35-49 лет, и 50-65 лет.

Работа проводилась в несколько этапов. Первая задача исследования была связана с оценкой инволюционных изменений кожи лица у 360 женщин и разработкой авторской визуальной шкалы фотостарения.

На *первом этапе* проводилась клиническая оценка пациентов с инволюционными изменениями кожи.

Проанализированы структура и встречаемость различных «эстетических маркёров», признаков хроно- и фотостарения с учётом суммарного и среднего балла морщин, определена степень старения по Р. Глогау, морщин по шкале Мерц. В структуре ИИК лица женщин, впервые обратившиеся за косметологической коррекцией (группа 2, n=130), статистически достоверно чаще, чем у женщин, регулярно использующих методы косметологической коррекции (группа 1, n=130), преобладали сочетанные изменения 2-3 степени фото – и хроностарения кожи (79/60.8% против 29/11.2% ( $p<0,05$ )). В данной группе пациенток отмечены более выраженные признаки фотоповреждения (тусклость, пигментные поражения в виде дисхромии, солнечных лентиго, кератоза), более глубокие морщины и складки лица ( $1.5\pm 0.85$  по Р.Глогау и  $1.5\pm 0.76$  по ВШФ в группе 2 в сравнении с  $1.2\pm 0.79$  и  $1.1\pm 0.65$  в группе 1 ( $p<0.000001$ ); средний балл старения лица в группе 2 составил  $1.99\pm 0.81$ , в сравнении с  $0.96\pm 0.54$  в группе 1 ( $p<0.000001$ ). Таким образом, выявлены различия в темпах старения кожи лица у женщин применяющих и неприменяющих эстетические методы коррекции, что важно учитывать при отборе пациентов для антивозрастной разнонаправленной терапии.

При тщательном изучении 10 признаков фотостарения в разных возрастных группах, была разработана визуальная шкала фотостарения (ВШФ), по которой затем определялась стадия старения у пациентов усталого морфотипа, без учетаптоза тканей, состояния шеи и подчелюстной зоны. Сравнение 1-ой и 2-ой групп выполнено с уровнем достоверности менее 0.05. Рассчитан коэффициент корреляции между суммарным индексом старения и средним баллом по шкале Мерц, оцененный врачом, и возрастом пациенток который составил  $r=0.61$  ( $p<0.05$ ), т.е. выявлена достоверная положительная взаимосвязь между исследуемыми показателями: чем больше возраст, тем выше суммарный индекс старения и глубина морщин, а так же тяжесть/стадия фотостарения.

Определены прямая корреляционная взаимосвязь выраженности глубины морщин и суммарного балла старения с возрастом, статистически достоверные различия между возрастными группами 35-39 лет, 40-49, 50-64 и старше 65 в изучаемой популяции женщин, не применяющих методы косметологической коррекции, по таким критериям, как стадии по ВШФ и Р. Глогау. Разработанная визуальная авторская шкала фотостарения усталого морфотипа лица позволяет прицельно диагностировать стадии старения (I начальная 30-39 года, II умеренная 40-49 лет, III прогрессирующая 50-64 лет, IV тяжелая, старше 65 лет), дифференцированно выбирать тактику косметологической коррекции и оценивать ее эффективность. Так, например при начальных признаках фотостарения (I и II стадии) можно использовать комбинированный подход наружными ретиноидами и скинбустерами, при умеренной и прогрессирующей стадиях для получения выраженного и стойкого эффекта необходимо усиление терапии филлерами, более длительным назначением ретиноидов в комбинации с аппаратными методами (фракционный эрбиев или CO<sub>2</sub> лазер, RF технологии, IPL, Альтера-терапия и др.).

На *втором этапе* проводилось распределение пациентов на две терапевтические группы. На основании жалоб и мотивации пациентов, оценки ИИК лица с определением стадий фотостарения по Р.Глогау и ВШФ, выделено 96 пациентов и в соответствии критериям включения/невключения проведено распределение пациентов группы I (36 женщин), ПА и ПБ (30 и 30 женщин). Монаотерапия скинбустерами применялась у пациентов I подгруппы с I стадией фотостарения по ВШФ, начальной стадией 1-2 по Р. Глогау, индексом MASI менее 11, поверхностными и умеренными морщинами и складками лица (1-2 балла по шкале Мерц). В ПА и ПБ терапевтические группы пациенты распределялись методом простой рандомизации после скрининга женщин, соответствующих критериям включения/невключения в исследования с признаками фото- и

хроностарения 1-3 стадии, индексом MASI более 11, мотивированных на устранение пигментации и морщин.

Для инструментальной диагностики кожи и оценки эффективности терапии использовались методы кутометрии (Cutometer, Courage & Khazaka), с целью изучения эластичности кожи; корнеометрии (Corneometer, Courage & Khazaka) – измерения увлажненности эпидермиса. Изучение вязко-эластических свойств кожи проводилось четырехкратно: в первой подгруппе с хроностарением в сроки до – и через 3, 5 и 12 месяцев после 1-й процедуры лечения скинбустерами; во ПА и ПБ группах пятикратно: до - и после проведения 2-х процедур, спустя 3 недели после третьей процедуры пилингов на M02 и после этапной инъекционной терапии скинбустерами на M05 и M12. У пациентов ПА и ПБ групп с фотоповреждением (n=60) для оценки пигментации кожи применялся метод колориметрии (Colorimetry, Chroma Meter CR 400, Konika Minolta) в сроки до-, после проведения 2-х процедур, спустя 3 недели после третьей процедуры пилингов.

На *третьем этапе* исследования изучалась эффективность дифференцированной терапии в двух группах. Задачами этого этапа были: изучение клинической эффективности различных инъекционных техник введения скинбустеров по данным ближайших и отдаленных результатов применения (5 и 12 мес.) при хроностарении у женщин (*вторая задача исследования*), и оценка клинической эффективности этапной комбинированной терапии с использованием двух схем применения ретиноидов (ретиноловый пилинг и ретиноловый крем и только ретиноловый пилинг) и скинбустеров у пациенток с фото- и хроностарением (*третья и четвертая задачи*).

В I группе пациентов (n=36), сравнивались две стороны лица, две техники введения (канюля и игла), результаты GAIS оцененные пациентом и врачом оказались подобными. На M03 и M05, у 2/3 пациентов I группы определялось значительное улучшение согласно оценке эстетического улучшения GAIS.

Также большинство пациентов имело улучшения (2-3 балла) на визите M12. Сравнивая две стороны лица (канюля и игла), результаты GAIS оцененные пациентом и врачом оказались подобными. Улучшения после курса сГК были статистически значимы на M03, M05, M12 в сравнении с D01 ( $p < 0.05$ ), не было статистически значимой разницы между двумя сторонами лица.

К визиту M12 у большинства пациентов сохранялось эстетическое улучшение (оценки GAIS врачом сторона «канюля» -2.00 (0.43), сторона «игла» - 1.95(0.49), пациентом сторона «канюля» - 2.00(0.55) и сторона «игла»- 1.97(0.58). Однако, общий процент улучшения на M12 уменьшался по сравнению с визитом M05, что указывает на необходимость повторения процедур для поддержания полученного эффекта.

Сравнение в двух возрастных подгруппах 35-49 и 50-65 лет показало различия по среднему баллу GAIS на M05 (2.6 (0.51) и 1.9 (0.51)) и на M12 (2.5 (0.51) и 1.7 (0.44),  $p < 0.005$ , test Mann-Whitney) и отсутствие возрастных различий в показателях корнеометрии и кутометрии. По результатам кутометрии, после проведения инъекционной терапии скинбустерами на M05 отмечено значимое повышение параметра эластичности Cuto U в обеих подгруппах более чем на 20%: 35-49 лет - с 55.0 (6.72) до 67.6 (10.29) ( $p < 0.05$ , test Wilcoxon), в подгруппе 50-65 лет - с 54.7 (7.51) до 65.6 (9.21) ( $p < 0.05$ , test Wilcoxon). Показатели эластичности сохранялись высокими и стабильными на M12 в обеих возрастных подгруппах и не отличались между собой (67.2 (10.9) и 65.6 (9.21) ( $p = 0.663266$ , MannWhitney test).

Для оптимальных результатов коррекции признаков хроностарения, рекомендуется повторение терапии скинбустерами сГК через 6-12 месяцев. Повторные инъекции геля сГК улучшают эластические свойства кожи, это может быть связано с растяжением и активацией дермальных фибробластов, стимуляцией неоколлагенеза [24, 49, 123]. В настоящем исследовании показатель эластичности кожи Cuto U повышался после курса лечения и

сохранялся стабильным до визита M12 в обеих возрастных группах, что указывает на длительное стимулирующее действие скинбустеров на дермальный матрикс. Поскольку пациенты изначально имели достаточно хороший уровень увлажненности в связи с регулярным уходом за кожей, возможно, поэтому не было положительной динамики инструментального показателя корнеометрии, отражающего увлажненность эпидермиса и различий между возрастными группами на M05 и M12. Положительные отзывы женщин после курса скинбустерами, утверждающих, что увлажненность кожи повысилась (хотя объективно не было улучшения показателя корнеометрии) и кожа лица стала более упругой, подтверждают объективную оценку врача по оценке эстетического улучшения GAIS.

По данным дневников пациентов, при канюльном методе наблюдались менее выраженные экхимозы в течение первых 4-х дней и отечность в течение первых 2-х дней после процедуры по сравнению с введением сГК иглой, что подтверждает выдвинутое предположение, о меньшей травматичности инновационного метода введения. Наблюдение за пациентами в течение года показало, что оба метода введения сГК с лидокаином хорошо переносятся, безопасны и высокоэффективны. Лишь у одной пациентки с гипотиреозом было НЯ легкой степени тяжести (эритема, отек, симптом Тиндаля), которое самостоятельно разрешилось на фоне противовоспалительного и антигистаминного лечения без антибиотиков, что говорит о том, что НЯ было неинфекционного характера. Других серьезных НЯ не наблюдалось.

*Третьей и четвертой задачами* исследования было поэтапное изучение клинической эффективности и переносимости наружной терапии ретиноидами, скинбустерами у пациентов с фото- и хроностарением.

В данном исследовании представлены результаты дифференцированного подхода в коррекции возрастных изменений у женщин с признаками фотоповреждения. Вначале с целью устранения фотоповреждения применялся ретиноловый пилинг. Сравнивались две схемы

применения наружных ретиноидов: ретиоловый пилинг с дополнительным применением в межпроцедурный период крема на основе ретинола Р 0.3 (IIА группа) и монотерапия пилингом (IIБ группа). У пациентов обеих подгрупп следующим этапом для коррекции признаков хроностарения, проводилась инъекционная терапия с целью улучшения вязко-эластических свойств кожи устранения морщин и складок скинбустерами линейки филлеров NASHA (Restylane Vital Lidocaine, содержащие сГК 20 мг/мл). Скинбустеры вводились всем пациентам по 2 мл на процедуру (1 мл на одну, 1 мл на другую половину лица) с акцентом на периорбитальные морщины, носогубную и губноподбородочную складки с интервалом 1 месяц. Всем пациенткам проводился курс из 3-х пилингов с интервалом 3 недели до курса инъекционных процедур.

Тридцати женщинам IIА группы (ср. возраст  $48.53 \pm 7.86$ ) проводились 3 ретиолового пилинга с дополнительным применением в межпроцедурный период крема на основе ретинола (Retinol 0.3, Skin Ceuticals, США) затем в течение 2 месяцев применялся комплекс процедур со скинбустерами линейки филлеров NASHA.

Тридцати пациенткам IIБ группы (ср. возраст  $50.1 \pm 7.92$  лет) проводились 3 процедуры ретиолового пилинга и затем, в течение 2 месяцев применялся комплекс процедур со скинбустерами из линейки филлеров NASHA.

Промежуточные, ближайшие и отдаленные результаты оценивались у 52 женщин, закончивших исследование: после этапного лечения тремя процедурами пилинга на M02 (промежуточные результаты), на M05 (ближайшие результаты) и M12 (отдаленные результаты). Оценка клинической эффективности (GAIS) в двух возрастных группах проводилась на M05 и M12.

*Инструментальные показатели.* Колориметрия оценивалась у 52 женщин (25 из IIА и 27 из IIБ группы). По результатам колориметрии в IIА группе получены статистически достоверные изменения в динамике

показателей пигментации и тона кожи: pigment 1L\*, pigment 1a\*, pigment 2L\*, pigment 2a\*, pigment 2b\*, rovnno 1L\*, rovnno 1a\*; а в III подгруппе – pigment 1L\*, pigment 1a\*, pigment 1b\*, rovnno 1L\*, rovnno 1a\* (р, критерий Fridman), что сочеталось с результатами по MASI (D01-63: 16.9 (10.2; 17.1) - 7.8 (6.5; 9.1) ( $p \leq 0.05$ )). Показатели корнеометрии и кутометрии оценивались в те же сроки. После завершения терапии на Д63 не было выявлено значимых изменений показателей эластичности, что, по нашему мнению, было связано с отсутствием влияния наружных ретиноидов на вязко-эластические свойства дермы при коротком курсе их использования. В работах З.Обаджи важная роль отводится влиянию ретиноевой кислоты и ее производных на клинико-инструментальные показатели при лечении проблемной (с себореей, акне) и возрастной кожи [72]. С одной стороны, подчеркивается омолаживающий и осветляющий эффекты, с другой, транзиторная сухость кожи, рассматривается как ожидаемый нежелательный результат от терапии наружными ретиноидами. Последний факт связан с временным нарушением трансэпидермальной потери влаги, что диктует необходимость лечебного ухода, направленного на восстановление липидного обмена в коже. Не выявлено значимых изменений и в показателях корнеометрии, что связано с адекватным лечебным уходом в период реабилитации у пациенток после пилинга.

В косметологической практике обеспечение качественного постпилингового ухода за кожей, позволяет уменьшить выраженность ожидаемых симптомов сухости и воспаления, а назначение противовирусных препаратов и фотопротекция предупреждает риски появления герпетических высыпаний и пигментации в период инсоляции. Выбор крема Бепантен в качестве постпроцедурного ухода, обладающего подтвердил хорошую переносимость средства, высокий уровень комплаентности пациентов в реабилитационный период.

Риски обострения герпеса лица необходимо учитывать при проведении любой эксфолиации кожи. В нашем исследовании у 9% пациентов

отмечались герпетические высыпания. Применение «Ацикловира» внутрь и наружно является обязательным с первых симптомов болезни, а в некоторых случаях желательным профилактическим лечением герпетической инфекции сразу после проведения пилинга. Использование всеми пациентками фотопротекции (SPF 50) в летний период обеспечило длительное сохранение эффекта осветления кожи при оценке отдаленных результатов терапии.

Проведенное исследование продемонстрировало эффективность ретинолового пилинга, этапность и длительность ожидаемых симптомов воспаления кожи, отсутствие разницы в течение постпроцедурного периода в группах с монотерапией и применяющих крем с ретинолом в щадящем режиме 2 раза в неделю. Хорошо изученный и описанный постпроцедурный период с учетом пика выраженности и продолжительности нежелательных явлений (ожидаемых симптомов раздражения кожи в виде эритемы, шелушения, стягивания кожи на 2-4 день после пилинга) позволяет врачу и пациенту планировать оптимальное время проведения курсового лечения, рабочий график и досуг пациента, принимать превентивные меры.

Клинико-инструментальное исследование по изучению эффективности комплексной терапии с использованием ретинолового пилинга и наружного средства на основе ретинола, продемонстрировало оптимизирующую результативность, хорошую переносимость, высокую эффективность с достижением осветления фотоповрежденной кожи лица. Улучшение показателей критериев эффективности, в частности, колориметрии и индекса пигментации MASI, являются важным научным обоснованием для внедрения нового протокола синергичного использования двух средств на основе ретинола для коррекции пигментации в косметологическую практику.

Дифференцированный подход в терапии фото- и хроностарения заключается не только в правильно выбранной, научно-обоснованной последовательности/этапности и комбинации разнонаправленных методов и средств, но и индивидуального подхода к коррекции, в зависимости от количественно-качественных характеристик признаков старения (глубина,

выраженность или стадия, количество, локализация и т.д.), возраста, архитектоники лица. Не существует стандартизированных комплексных протоколов в терапии «антистарения» кожи, которая подвергается воздействию как эндогенных, так и экзогенных факторов, ускоряющих естественное старение. Однако в последние годы, благодаря экспертному мнению и опыту специалистов разных стран, публикуются консенсусы, представляющие лучшие протоколы безопасного комбинирования и последовательности разнонаправленных синергичных методов омоложения.

В нашем исследовании, включающем несколько этапов анализа методов, направленных на коррекцию признаков фото- и хроностарения, представлены ближайшие (3-5 месяцев) и отдаленные результаты (12 месяцев от начала терапии), оценена эффективность на основании ряда критериев (GAIS, объективные инструментальные методы (корнео-, эласто- и колориметрия) и шкалы (Мерц, Р.Глагау, авторская шкала фотостарения). Оценка дифференцированной терапии состояла в анализе эффективности и переносимости монотерапии скинбустерами и наружными ретиноидами, а также их комбинации в виде оптимизирующего протокола этапного использования этих методов, синергично корректирующих ВИКЛ.

Анализ отдалённых результатов в обеих терапевтических группах проводился через 12 месяцев от начала терапии и основывался на показателях GAIS, суммарного и среднего балла старения (стадия 0 оценивалась как 0 баллов, стадия I и II как 1 и 2 балла, III и IV стадии 3 и 4 балла соответственно), инструментальных показателей. *Индекс старения* рассчитывался как сумма среднего балла старения по визуальным шкалам Мерц, Р.Глагау и ВШФ, деленная на 3.

Оценка клинического эффекта терапии пациентами II группы по шкале GAIS продемонстрировала высокую степень удовлетворенности результатами комбинированной терапии и составила на M05 - 100% (2 и 3 балла), и M12 - 92.3% (1 балл-17.3%, 2 и 3 балла -75%). Сравнение в двух возрастных подгруппах показало, что пациенты 35-49 лет в большей степени

были удовлетворены результатами по сравнению с пациентами 50-65 лет: отмечена значимая разница между возрастными подгруппами по среднему баллу GAIS на M05 и M12 ((2.6 (0.5) и 2.2 (0.48); 2.6 (0.49) и 1.6 (0.87)), ( $p < 0,005$ , test Mann-Whitney).

Анализ инструментальных показателей в группе II - увлажненности и эластичности кожи лица показал значимые различия между возрастными подгруппами только по показателю кутометрии на D01 и M12 после проведенной комбинированной терапии, его повышение на M05 и M12 вне зависимости от возраста, с более стойким сохранением улучшенного показателя Cuto U в младшей подгруппе 35-49 лет ( $p < 0.05$ , MannWhitney test). На M05 отмечено повышение параметра эластичности Cuto U в обеих подгруппах: 35-49 лет - с 60.1(5.72) до 69.5(6.29) ( $p < 0.05$ , test Wilcoxon), в подгруппе 50-65 лет - с 54.7(6.41) до 65.8(7.21) ( $p < 0.05$ , test Wilcoxon). Показатели эластичности сохранялись более стабильными на M12 в младшей возрастной подгруппе, с более выраженным уменьшением в подгруппе 50-65 лет и значимо отличались между собой (68.2 (6.19) и 61.5 (5.21) ( $p = 0.004027$ , MannWhitney test).

В результате проводимой комплексной терапии наружными ретиноидами, скинбустерами на основе сГК отмечено значимое уменьшение выраженности морщин и складок лица, снижение среднего и суммарного балла старения (по Шкале Мерц), степени фотостарения (ВШФ D01  $2.04 \pm 0.07$ , M12  $1.48 \pm 1.03$ , ( $p \leq 0,05$ ), а так же улучшение показателей колориметрии, что является обоснованием для внедрения нового протокола коррекции пигментации в косметологическую практику.

Почти 10-летний опыт применения пилингов на основе ретинола, продемонстрировал хорошую переносимость, его осветляющие и омолаживающие свойства [4, 10, 11]. Однако при фотостарении кожи 2-3 ст., эффективность средства, не всегда достаточная. Наше предположение об оптимизирующем действии наружных ретиноидов, без рисков осложнений, в

протоколах осветления кожи с помощью ретиноевого пилинга подтвердилось эффективностью и безопасностью деликатного сочетанного использования в межпроцедурный период космецевтического средства, содержащего 0.3% ретинола. Длительное применение крема 2 раза в неделю на ночь под увлажняющий или смягчающий крем, позволяет оптимизировать результаты наружного лечения ретиноловым пилингом фотостареющей кожи лица и рекомендовать внедрение нового протокола в косметологическую практику.

Несмотря на разную этиологию, хроно- и фотостарение имеют общие основополагающие молекулярные механизмы, ассоциированные с гликацией, изменениями структуры эпидермально-дермального матрикса и синтеза коллагена, приводящее к формированию эстетических маркеров старения. Таким образом, важной задачей в стратегии комплексной коррекции ВИКЛ является профилактика и устранение фотоповреждения, в частности пигментации, коррекция морщин и складок лица, а также улучшение биомеханических свойств кожи. Поэтому разработанная нами методика дифференцированного подхода - поэтапного щадящего курсового лечения с использованием наружных ретиноидов и скинбустеров, отвечает современным требованиям для внедрения в ежедневную дерматологическую практику, направленную на повышение качества оказываемой медицинской и косметологической помощи женщинам.

Совокупность полученных данных комплексного изучения ИИК лица и оценки эффективности этапной терапии позволяет не только оптимизировать диагностику хроно- и фотостарения лица с помощью удобной визуальной шкалы фотостарения, суммарного индекса старения, но и дифференцированно выбрать тактику косметологической коррекции препаратами сГК и наружными ретиноидами.

Результаты исследования демонстрируют значительное улучшение качества кожи лица после инъекций сГК с лидокаином обеими методами введения. К визиту M12 у большинства пациентов сохранялось эстетическое улучшение (оценки GAIS 1-3), однако, общий процент улучшения

уменьшался по сравнению с визитом M05, что указывает на необходимость повторения процедур для поддержания эффекта. Кроме того, полученные лучшие отдаленные результаты на M12 в младшей возрастной группе 35-49 лет по данным GAIS и эластометрии, подтверждают необходимость более активной терапии для пациентов 50-65 лет. Рекомендуется, чтобы терапия скинбустерами сГК повторялась через 6-12 месяцев, дополнялась филлерами и другими инъекционными и аппаратными методами для оптимальных результатов коррекции признаков хроностарения в старших возрастных группах после 50 лет.

Таким образом, наше исследование, включающее клинико-инструментальную оценку курса инъекций скинбустеров на основе сГК и комбинированного их использования в сочетании наружными ретиноидами, продемонстрировало высокую эффективность, хорошую переносимость научно обоснованного метода лечения хроно- и фотостарения кожи лица. Результаты проведенного исследования дифференцированной терапии инволюционных изменений кожи лица с использованием комбинированного метода, позволяют сделать следующие выводы.

## ВЫВОДЫ

1. Важно прицельно диагностировать стадии старения (I начальная 30-39 лет, II умеренная 40-49 лет, III прогрессирующая 50-65 лет, IV тяжелая старше 65 лет), дифференцированно выбирать тактику косметологической коррекции и оценивать ее эффективность. Выявлена достоверная положительная взаимосвязь ( $r=0.61$   $p<0.05$ , test Spearman) между исследуемыми показателями признаков старения – чем больше возраст, тем выше суммарный индекс старения, глубина морщин, пигментация и тяжесть фотостарения.
2. Результаты исследования у пациентов с признаками хроностарения 1-2 ст. демонстрируют значительное улучшение качества кожи лица после курса инъекций скинбустерами на стороне игольной техники и канюли (повышение эластичности на 20% - Д01 54.51 (7.18) и 53.63(8.08), M12 66.50(10.18) и 62.68(10.81); сохранение увлажненности эпидермиса - Д01 66.52 (10.05) и 67.18 (8.69), M12 66.56(8.01) и 67.61(8.38)). К визиту M12 у большинства пациентов сохранялось улучшение (оценки GAIS оценка врачом и пациентом: на стороне канюльной техники -2.00(0.43) и стороне игольной - 1.95 (0.49)), уменьшение глубины периорбитальных морщин на 0.5-1 балла ( $p<0.05$ ). Незначительное снижение уровня GAIS в обеих возрастных группах на M12 по сравнению с визитом M05 (35-49 лет с 2.6 (0.51) до (2.5 (0.51) и 50-65 лет с 1.9 (0.51) до 1.7 (0.44)) и сохранение высокого показателя эластичности CutoU (35-49 лет - 67.2 (10.9) и 50-65 лет-65.6 (9.21) подтверждает длительное стимулирующее влияние на дерму инъекций скинбустеров вне зависимости от возраста.
3. У пациентов с преобладанием в клинической картине признаков фотостарения доказана эффективность с достижением более выраженных результатов осветления кожи лица при использовании ретинолового пилинга и наружного средства содержащего 0.3% ретинола (ВШФ Д01 2.04 (0.07),

M12 1.48 (1.03), ( $p \leq 0,05$ )), а так же улучшение показателей колориметрии в зоне пигментных пятен и основного тона (pigment 1L\*, pigment 1a\*, pigment 2L\*, pigment 2a\*, pigment 2b\*, royno 1L\*, royno 1a\*; ( $p \leq 0,05$ )), снижение индекса пигментации MASI (D01-63: 16.9 (10.2; 17.1) - 7.8 (6.5; 9.1) ( $p \leq 0,05$ )), что является обоснованием для внедрения нового протокола коррекции пигментации в косметологическую практику.

4. Дифференцированная этапная терапия с использованием наружных ретиноидов и инъекций сГК у пациентов с фото- и хроностарением 1-3 стадии показала высокую эффективность (значительное улучшение и улучшение по GAIS оцененное пациентом на M05-100% и M12-92%, повышение показателя эластичности кожи на 15-20% вне зависимости от возраста, с более стойким сохранением улучшенного показателя Cuto U у женщин 35-49 лет). Отмечены возрастные различия по среднему баллу GAIS между подгруппами 35-49 лет и 50-65 лет на M05 и M12 ((2.6 (0.5) и 2.2 (0.48); 2.6 (0.49) и 1.6 (0.87)), а также по параметру эластичности (69.5(6.29) и 65.8 (7.21); 68.2 (6.19) и 61.5 (5.21)), что подтверждают необходимость более активной терапии для пациентов 50-65 лет, повторения курса скинбустеров через 6-12 месяцев с целью поддержания оптимальных результатов коррекции возрастных изменений лица.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение суммарного балла и индекса старения лица, стадии фотостарения по визуальным шкалам в качестве дополнительной клинической оценки является одним из критериев обоснования антивозрастной терапии и выбора тактики лечения у пациентов с инволюционными изменениями лица.
2. При определении у пациенток маркеров хроно- и фотостарения 1-2 стадии рекомендуется назначать комплексную терапию с использованием наружных ретиноидов (ретинолового пилинга и крема на основе ретинола), скинбустеров (курс 3 процедуры с интервалом 4 недели).
3. Применение крема с ретинолом оптимизирует результаты терапии фотостарения кожи. Его использование следует начинать после стихания симптомов воспаления кожи с 7 по 20 дни, 1 раз в 3 дня вечером, под увлажняющий или восстанавливающий крем. Пациентам страдающим рецидивирующей формой герпеса лица рекомендуется профилактика ациклическими нуклеозидами в день процедуры сроком на 7-10 дней.
4. С целью поддержания оптимальных результатов коррекции инволюционных изменений кожи лица рекомендуется повторение курса инъекционной терапии скинбустерами через 6-12 месяцев, и проведение более интенсивной комбинированной терапии в возрасте после 50 лет.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВИК	возрастные изменения кожи
ВИКЛ	возрастные изменения кожи лица
ВШС	визуальная шкала старения
ВШФ	авторская визуальная шкала фотостарения
ГК	гиалуроновая кислота
ИИ	инволюционные изменения
ИИК	инволюционные изменения кожи
КК	косметологическая коррекция
МКК	методы косметологической коррекции
РП	ретиоловый пилинг
Р 0.3	ретинол 0.3%
сГК	стабилизированная гиалуроновая кислота
у.е.	условные единицы
GAIS	Global Aesthetic Improvement Scale
HA	гиалуроновая кислота
MASI	Melasma Area and Severity Index
NASHA	стабилизированная гиалуроновая кислота неживотного происхождения

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аленичев А.Ю., Круглова Л.С., Федоров С.М., Шарыпова И.В. Оценка эффективности применения микроигольчатой RF-терапии в коррекции инволютивных изменений кожи лица и шеи. Физиотерапевт.-2017.-№4.-С.4-13.
2. Аравийская Е.Р. Возрастные изменения в дерме: новые сведения и пути коррекции с помощью средств для ежедневного ухода // Рус. мед. журн. 2008. №8. С. 574-575.
3. Ахаладзе Н.Г. Биологический возраст: история проблемы // Пробл. старен. и долголет. 2002. Т.11, № 4. С. 455-64.
4. Ахтямов С.Н., Кягова А.Л. Клинико-морфологические особенности старения кожи // Вестн. дерматол. и венерол. 2005. №4. С. 60-65.
5. Бауманн Л. Косметическая дерматология. Принципы и практика / Лесли Бауманн; пер. с англ.; под ред. докт. мед. наук, проф. Н.Н.Потекаева. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 688 с. : ил.. ISBN 978-5-98322-860-3.
6. Белозёрова Л.М. Методологические особенности исследования возрастных изменений // Клин. геронтол. 2004. №1. С. 12-16.
7. Владимиров В.В. Роль классификации фототипов кожи при выборе рациональной фототерапии. Вестн. дерматол. и венерол. 2009. №4. С. 65-67.
8. Губанова Е.И., Гладько В.В., Казей Л. и др. Сезонные влияния на биофизические свойства кожи лица и губ // Клин. дерматол. и венерол. – 2010. - №2. – С. 22-28.
9. Губанова Е.И., Дьяченко Ю.Ю., Родина М.Ю., Колиева М.Х. Коррекция возрастных изменений кожи лица с применением крема на основе ретинола и фракционного фототермолиза. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология №1, 2011, с.10-17.
10. Губанова Е.И., Родина М.Ю., Чайковская Е.А., Дьяченко Ю.Ю.

- Морфотипы старения лица у женщин. Деформационный тип // Инъекц. методы в косметол. 2010. №2. С. 16-20.
11. Губанова Е.И., Дьяченко Ю.Ю., Родина М.Ю., Колиева М.Х. Новая технология «Гидробаланс» с использованием стабилизированной гиалуроновой кислоты для пролонгированной гидратации кожи // Вестн. дерматол. и венерол. 2010. №1. С. 94-98.
  12. Губанова Е.И., Дьяченко Ю.Ю., Родина М.Ю. Ретинол на этапе подготовки кожи к процедуре фракционного фототермолиза (клинико-инструментальное исследование). Пилинги 4/2010, с.42-49.
  13. Дубинская В.А. Кожа человека: влагообмен и старение // Клин. геронтол. 2007. №8. С. 22-26.
  14. Жукова О.В., Круглова Л.С., Фриго Н.В. Способ эстетической коррекции инволютивных изменений кожи лица. Клиническая дерматология и венерология. – 2018.-17(2).-С. 114-117.
  15. Иконникова Е.В., Круглова Л.С., Шатохина Е.А., Талыбова А.М. Анализ распределения полиморфизмов генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT у пациентов с меланиновыми гиперпигментациями неопухолевого характера. Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Том 13(4):590-595.
  16. Карпова Е.И., Губанова Е.И. Особенности контурной инъекционной пластики средней трети лица // Пласт. хир. и косметол. 2010. №1. С. 177-184.
  17. Кононов А.В., Городилов Р.В., Мантурова Н.Е. Старение кожи: механизмы формирования и структурные изменения // Анналы пласт., реконстр. и эстет. хир. 2010. №1. С. 88-92.
  18. Кольгуненко И.И. Основы геронтокосметологии // М.: Медицина. – 1974. – С. 48-55.
  19. Королькова Т.Н., Шепилова И.А., Калмыкова Н.В., Маслова А.В., Игнатюк М.А., Довбешко Т.Г., Полийчук Т.П. Изучение

- особенностей эластичности кожи щек и периорбитальной зоны у женщин различных возрастных групп. // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. - №1 . - Т.16. - С. 68-75.
20. Королькова Т.Н., Согомонян А.В. Методы функциональной диагностики кожи для оценки эффективности лечения гиноидной липодистрофии // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – №6. – С. 53-58.
21. Королькова Т.Н. Современные теории старения человека // Вестн. дерматол. и венерол. 2001. № 5. С. 15-22.
22. Королькова Т.Н., Шепилова И.А., Калмыкова Н.В. Влияние химических пилингов с ретиноидами на иммуногистохимические параметры кожи. Клиническая дерматология и венерология, 2019.-N 2.-С.210-216.
23. Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Гиперпигментации кожи: современные взгляды на этиологию и патогенез. Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2017.-Том 20, № 3, С.178-183.
24. Круглова Л.С., Иконникова Е.В., Стенько А.Г. Применение топической и лазерной терапии в коррекции меланиновых гиперпигментаций кожи. Медицина труда и промышленная экология.- 2017.-№8.- С. 27-31.
25. Круглова Л.С., Талыбова А.М., Глузмина М.М. Акне и сиптомокомплекс постакне: клиническая картина и методы терапии. Кремлевская медицина. Клинический вестник.- 2018.-№1.-С.21-26.
26. Кузьмина Т.С., Иванова Е.В., Корчагина Е.А., Ткаченко С.Б., Потекаев Н.Н. Современные принципы диагностики кожи *in vivo* // Биомед. технол. и радиоэлектрон. 2007. №6. С. 26-30.
27. Лебедюк В.Г., Шарова А.А. Внимание – канюля?! // Инъекционные методы в косметологии, 2013, № 3, с.42-48.
28. Марголина А. Фотостарение кожи – профилактика и лечение //

- Космет. и мед. 2001. № 2. С. 44-53.
29. Мантурова Н.Е., Силина Е.В., Смирнова Г.О. и др. Функциональная диагностика инволюционных изменений системы кожи // Функциональная диагностика. – 2012. - №1. – С. 95-98.
30. Мантурова Н.Е., Талыбова А.М., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Профилактика и лечение атрофических рубцов постакне. Клиническая дерматология и венерология. – 2018.-17(5).-С. 85-100.
31. Обаджи З.Э. Искусство оздоровления кожи: восстановление и омоложение. Научные основы клинической практики./Зейн Э.Обаджи; [пер. с англ. А.А. Полянской, О.В.Стафиновой]. М.: Практическая медицина, 2016.-300 с.: с ил.- Доп.тит.л.англ.
32. Озерская О.С. Косметология. М., 2008. 568 с.
33. Панова О.С., Губанова Е.И., Лапатина Н.Г., Эрнандес Е.И., Шарова А.А. Современные методы оценки гидратации и биомеханических свойств кожи // Вестн. дерматол. и венерол. 2009. №2. С. 80-87.
34. Раков В.Г., Губанова Е.И. Эстрогены против процессов старения: миф или реальность? // Эстет. мед. 2002. Т. II, №4. С. 337-343.
35. Рыжак Г.А., Королькова Т.Н., Войтон Е.В. Геронтокосметология: профилактика и коррекция возрастных изменений кожи. СПб: ООО «Фирма КОСТА», 2006. 160 с.
36. Середенко Н.В., Панова О.С., Гладько В.В., Губанова Е.И. Эстетическая медицина и психология старения. // Вестн. эстет. мед. 2009. Т.8, №1. С. 85-88.
37. Тимофеев Г.А. Методы аппаратного исследования кожи человека // Космет. и мед. 2005. №4. С. 28-38.
38. Тимофеев Г.А. Сухость кожи. Функциональная диагностика. Тактика увлажнения // Космет. и мед. 2007. №2. С. 58-62.
39. Ткаченко С.Б., Потеев Н.Н. Старение кожи. Теория свободных радикалов // Клини. дерматол. и венерол. 2003. № 4. С. 85-88.

40. Фитцпатрик Д.Е., Элинг Д.Л. Секреты дерматологии / Под ред. А.В. Самцова. СПб: Невский диалект, 1999. 511 с.
41. Чайковская Е.А., Шарова А.А. Гиалуроновая кислоты и ее фрагменты. Биологические функции в ракурсе фармакотерапии // Инъекционные методы в косметологии, 2012, №1, с.52-63
42. Шарова А.А., Павленко О.Ю. Коррекция эстетических недостатков некоторых областей тела препаратами для инъекционной пластики // Инъекционные методы в косметологии, 2015, № 3, с.114-124.
43. Шепилова И.А. Особенности старения кожи лица // Эксперим. и клин. дерматокосметол. 2009. №1. С. 28-29.
44. Эрнандес Е.И., Губанова Е.И. Микроимпланты и контурная пластика // Новая косметология. Т. 2 / Под общ. ред. Е.И. Эрнандес. М., 2007. Ч. 3. Гл. 1. С. 222-245.
45. Allsopp RC, Harley CB. (1995) Evidence for a critical telomere length in senescent human fibroblasts. *Exp Cell Res.* 219:130-136.
46. Baumann LS, Shamban AT, Lupo MP, Monheit GD, et al. Comparison of smooth-gel hyaluronic acid dermal fillers with cross-linked bovine collagen: a multicenter, double-masked, randomized, within-subject study. *Dermatol Surg* 2007;33(Suppl 2):S128–35.
47. Breusing N, Grune T: Regulation of proteasome-mediated protein degradation during oxidative stress and aging. *Biol Chem*389; 203-209: 2008.
48. Babamiri K., Nassab R. Cosmeceuticals: the evidence behind the retinoids // *Aesthet Surg J.* – 2010. – Vol. 30, №1. – P. 74–79.
49. Baily J., Cretaz M., Scifflers M.H. et al. In vitro metabolism by human skin and fibroblasts of retinol, retinal and retinoic acid // *Exp Dermatol.* – 1998; 7: 27–34
50. Ballone E, Passamonti M, Lappa G, Di Blasio G, Fazii P. Pigmentary traits, nevi and skin phototypes in a youth population of Central Italy. *Eur*

- J Epidemiol. 1999 Feb;15(2):189-95.
51. Bazin R., Doublet E. *Skin Aging Atlas. Volume 1 Caucasian type // MED'COM publishing, 2007.*
  52. Bernstein EF, Chen YQ, Kopp JB, Fisher L, Brown DB, Hahn PJ, Robey FA, Lakkakorpi J, Uitto J. (1996) Long-term sun exposure alters the collagen of the papillary dermis. Comparison of sun-protected and photoaged skin by northern analysis, immunohistochemical staining, and confocal laser scanning microscopy. *J Am Acad Dermatol.* 34:209-218.
  53. Bogdan Allemann I, Baumann L. Hyaluronic acid gel (Juvederm) preparations in the treatment of facial wrinkles and folds. *Clin Interv Aging* 2008;3:629–34.
  54. Cohen JL, Dayan SH, Brandt FS, Nelson DB, et al. Systematic review of clinical trials of small- and large-gel-particle hyaluronic acid injectable fillers for aesthetic soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2013;39: 205–31.
  55. Cheryl M. Burgess *Cosmetic Dermatology // Springer. – 2005.*
  56. Corstjens H, Dicanio D, Muizzuddin N, Neven A, Sparacio R, Declercq L, et al. Glycation associated skin autofluorescence and skin elasticity are related to chronological age and body mass index of healthy subjects. *Exp Gerontol* 2008; 43:663-7; PMID:18334287.
  57. Contet-Audonneau JL, Jeanmaire C, Pauly, G. (1999) A histological study of human wrinkle structures: comparison between sun-exposed areas of the face, with or without wrinkles, and sun-protected areas. *Brit J Dermatol.* 140: 1038-1047.
  58. Cua AB, Wilhelm KP, Maibach HI. (1990) Frictional properties of human skin: relation to age, sex and anatomical region, stratum corneum hydration and transepidermal water loss. *Br J Dermatol.* 123:473-479.
  59. Dzybova E., Kruglova L., Alenichev A. Reserch of clinical effectiveness of the new cellular technology CellularMatrix: P0119 – 14th EADV

- Spring Symposium, Brussels, Belgium, 2017.
60. Dzybova E., Kruglova L., Alenichev A. Combined use of micro-needling RF treatment with injections of Platelet-Rich Plasma activated by autologous thrombin in aesthetic medicine: P0120 – 14th EADV Spring Symposium, Brussels, Belgium, 2017.
  61. Dzybova E., Kruglova L., Talybova A. Combined method of correction of post-acne atrophic scars: P0121 – 14th EADV Spring Symposium, Brussels, Belgium, 2017.
  62. Fan X, Sell DR, Zhang J, Nemet I, Theves M, Lu J, et al. Anaerobic vs aerobic pathways of carbonyl and oxidant stress in human lens and skin during aging and in diabetes: A comparative analysis. *Free Radic Biol Med* 2010; 49:847-56; PMID: 20541005; <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.003>.
  63. Farris Patricia K.: *Skin Aging, Glycation and Glycation Inhibitors*. John Wiley & Sons, Ltd.173; 2014.
  64. Fenske NA, Lober CW. (1986) Structural and functional changes of normal aging skin. *J Am Acad Dermatol*. 15571-585
  65. Fitzpatrick, T. "Soleil et peau" [Sun and skin]. *Journal de Médecine Esthétique* (in French), 1975; (2): 33–34
  66. Fitzpatrick, T. The validity and practicality of sun reactive skin types I through VI, *Archives of Dermatology* T. 1988; 124 (6): 869–871
  67. Fitzpatrick, T. Ultraviolet-induced pigmentary changes: Benefits and hazards", *Therapeutic Photomedicine*, Karger, vol. 15 of "Current Problems in Dermatology", 1986: 25-38
  68. Fleming TH, Humpert PM, Nawroth PP, Bierhaus A. Reactive metabolites and AGE/RAGE-mediated cellular dysfunction affect the aging process: a mini-review. *Gerontology* 2011; 57:435-43; PMID:20962515
  69. 115. Frizzell N, Rajesh M, Jepson MJ, et al: Succination of thiol groups in adipose tissue proteins in diabetes: succination inhibits polymerization and

- secretion of adiponectin. *J Biol Chem* 284;25772-25781: 2009
70. Gall Y. Acide hyaluronique: structure, metabolisme et implication dans la cicatrisation [in French]. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137(Suppl 1): S30–9.
  71. Gilchrest BA, Yaar M. (1992) Ageing and photoageing of the skin: observations at the cellular and molecular level. *Br J Dermatol.* 41:25-30.
  72. Gkogkolou P, Böhm M. Advanced glycation end products. Key players in skin aging? *Dermatoendocrinol.* 2012; 4(3): 259–270; PMID:23467327
  73. Glogau R. Aesthetic and anatomic analysis of the aging skin. *Semin Cutan Med Surg.* September 1996; 15(3): 134-138.
  74. Gubanova EI, Starovatova PA, Rodina MY. 12-month effects of stabilized hyaluronic acid gel compared with saline for rejuvenation of aging hands. *J Drugs Dermatol.* 2015 Mar; 14(3):288-98.
  75. Harley CB, Vaziri H, Counter CM, Allsopp RC. (1992) The telomere hypothesis of cellular aging. *Exp Gerontol.* 27:375-382
  76. Haddad MM, Xu W, Medrano EE. (1998) Aging in epidermal melanocytes: cell cycle genes and melanins. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 3:36-40
  77. Hori M, Kishimoto S, Tezuka Y, et al: Double-blind study on effects of glucosyl ceramide in beet extract on skin elasticity and fibronectin production in human dermal fibroblasts. *Anti-Aging Medicine* 7; 129-142: 2010
  78. Hornebeck W. (2003) Down-regulation of tissue inhibitor of matrix metalloprotease- 1 (TIMP- 1) in aged human skin contributes to matrix degradation and impaired cell growth and survival. *Pathol Biol.* 51:569-573.
  79. Hertz-Kleptow D, Hanschmann A, Hofmann M, Reuther T, Kerscher M. Facial skin revitalization with CPM®-HA20G: an effective and safe early intervention treatment. 12, 563—572: 2019

80. Ichihashi M: An ideal way for sun exposure to keep skin healthy and young. *Japanese Journal of Pediatrics* 61; 1603-1613: 2008 (in Japanese)
81. Ichihashi M: Why does solar ultraviolet radiation turn skin black? *Environment & Health* 22; 406-412: 2009 (in Japanese)
82. Ichihashi M, Yagi M, et al: Glycation Stress and Photo-Aging in Skin. *Anti-Aging Medicine* 5; 23-29: 2011
83. Ito S, Wakamatsu K, Sarna T. Photodegradation of Eumelanin and Pheomelanin and Its Pathophysiological Implications. *Photochem Photobiol.* 2017 Sep 5. doi: 10.1111/php.12837.
84. John E. Oblong, Cheri Millikin. *Skin Biology: Understanding Biological Targets for Improving Appearance. Cosmetics Applications of Laser & Light-Based Systems. A volume in Personal Care & Cosmetic Technology 2009, Pages 37–48].*
85. Kawabata K: Aging materials with rapid turnover are produced in the epiderm; skin distribution of advanced glycation end product (AGE). *Proceedings of the 136th FJ Seminar* pp13-17, 2009 (in Japanese)
86. Kawabata K, Yoshikawa H, Saruwatari K, Akazawa Y, Inoue T, Kuze T, et al. The presence of N( $\epsilon$ )-(Carboxymethyl) lysine in the human epidermis. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1814:1246-52;
87. Kerscher, M., Eiben-Nielson, C., Kleine-Boerger, L., Haas, H., Sattler, S., & Sattler, G. Restylane Skinboosters for improved facial skin quality using two treatment sessions, 2017, 22:97.
88. Kligman L.H., Kligman A.M. The nature of photoaging: its prevention and repair // *Photodermatology.* – 1986. – № 3. – P. 215–217.
89. Kubo M, Yagi M, Kawai H, et al: Anti-glycation effects of mixed-herb-extracts in diabetes and pre-diabetes. *J Clin Biochem Nutr* 43(Suppl 1); 66-69: 2008.
90. Kobayashi H., Tagami H. Functional properties of the surface of the vermilion border of the lips are distinct from those of the facial skin // *Br.*

- J. Dermatol. 2004. Vol.150, N3. P. 563-567.
91. Lavker RM, Zheng PS, Dong G. (1986) Morphology of aged skin. *Dermatol Clin.* 4:379-389
  92. Landau, M., & Fagien, S. Science of hyaluronic acid beyond filling: fibroblasts and their response to the extracellular matrix. *Plastic and reconstructive surgery*, 2015; 136(5), 188S-195S
  93. Lancer H. Lancer Ethnicity Scale (LES) *Lasers Surg Med.* 1998;22(1):91
  94. Lemperle G., Morhenn V., Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation // *J. Aesthetic Plast. Surg.* 2003. Vol.27, N5. P. 354-366.
  95. Levin J., Momin S.B. How much do new really know about our favourite cosmeceutical ingredients? // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* – 2010. – Vol. 3, № 2. – P. 22
  96. Levy PM, De Bouille K, Raspaldo H. A split-face comparison of a new hyaluronic acid facial filler containing pre-incorporated lidocaine versus a standard hyaluronic acid facial filler in the treatment of naso-labial folds. *J Cosmet Laser Ther* 2009;11:169–73.
  97. Li WH, Wong HK, Serrano J. Topical stabilized retinol treatment induces the expression of HAS genes and HA production in human skin in vitro and in vivo. *Arch Dermatol Res.* 2017 May;309(4):275-283. doi: 10.1007/s00403-017-1723-6. Epub 2017 Feb 28.
  98. Loughlin DT, Artlett CM. Precursor of advanced glycation end products mediates ER-stress-induced caspase-3 activation of human dermal fibroblasts through NAD(P)H oxidase 4. *PLoS One* 2010; 5:e11093; PMID:20559423
  99. Lu H1, Edwards C, Gaskell S, Pearse A, Marks R. Melanin content and distribution in the surface corneocyte with skin phototypes. *Br J Dermatol.* 1996 Aug;135(2):263-7
  100. Lupo MP, Swetman G, Waller W. The effect of lidocaine when mixed

- with large gel particle hyaluronic acid filler tolerability and longevity: a six-month trial. *J Drugs Dermatol* 2010;9:1097–100.
101. Lupo MP, Smith SR, Thomas JA, Murphy DK, et al. Effectiveness of Juvederm ultra plus dermal filler in the treatment of severe nasolabial folds. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:289–97.
  102. Makrantonaki, E, Zouboulis CC. (2007) Molecular mechanisms of skin aging: state of the art. *Ann NY Acad Sci.* 1119:40-50.
  103. Matarasso SL, Carruthers JD, Jewell ML, et al. Consensus recommendations for soft-tissue augmentation with nonanimal stabilized hyaluronic acid (Restylane®) *Plast Reconst Surg.* 2006; 117(Suppl):3s–34s.
  104. Moers-Carpi M, Vogt S, Santos BM, Planas J, et al. A multicenter, randomized trial comparing calcium hydroxylapatite to two hyaluronic acids for treatment of nasolabial folds. *Dermatol Surg* 2007;33(Suppl 2):S144–51.
  105. Monheit GD, Dreher F. Comparison of a skin-lightening cream targeting melanogenesis on multiple levels to triple combination cream for melasma. *J Drugs Dermatol.* 2013 Mar;12(3):270-4.
  106. Monheit GD, Prather CL. Juvederm: a hyaluronic acid dermal filler. *J Drugs Dermatol* 2007;6:1091–5.
  107. Morley JE, Unterman TG. (2000) Hormonal fountains of youth. *J Lab Clin Med.* 135364-366.
  108. Nast A, Reytan N, Hartmann V, Pathirana D, et al. Efficacy and durability of two hyaluronic acid-based fillers in the correction of nasolabial folds: results of a prospective, randomized, double-blind, actively controlled clinical pilot study. *Dermatol Surg* 2011;37:768–75.
  109. Nusgens BV. Acide hyaluronique et matrice extracellulaire: une molecule primitive? *Ann Dermatol Venereol* 2010;137:S3–8.
  110. Ohshima H, Oyobikawa M, Tada A, et al: Melanin and facial skin fluorescence as markers of yellowish discoloration with aging. *Skin Res*

- Technol 15; 496-502: 2009
111. Oblong J.E., Milliken C. Skin biology: Understanding biological targets for improving appearance // *Cosmetic Applications of laser and light-based systems*. 2009. P. 37-48.
  112. Ortonne JP. (1990) Pigmentary changes of the ageing skin. *Br J Dermatol*. 122:21-28.
  113. Pathak, M. A.; Jimbow, K.; Szabo, G.; Fitzpatrick, T. B. (1976). "Sunlight and melanin pigmentation". In Smith, K. C. (ed.): *Photochemical and photobiological reviews*, Plenum Press, New York, 1976: 211-239.
  114. Pigeon H. Reaction of glycation and human skin: the effects on the skin and its components, reconstructed skin as a model. *Pathol Biol (Paris)* 2010;58:226-31;PMID:19896301.
  115. Prager W, Wissmueller E, Havermann I, Bee EK, et al. A prospective, split-face, randomized, comparative study of safety and 12-month longevity of three formulations of hyaluronic acid dermal filler for treatment of nasolabial folds. *Dermatol Surg* 2012; 38:1143–50.
  116. Rabe JH, Mamelak AJ, McElgunn PJ, Morison WL, Sauder DN. (2006) Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol*. 55: 1-19.
  117. Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. RAGE: therapeutic target and biomarker of the inflammatory response-the evidence mounts. *J Leukoc Biol* 2009; 86:505-12; PMID:19477910.
  118. Raspaldo H, De Boule K, Levy PM. Longevity of effects of hyaluronic acid plus lidocaine facial filler. *J Cosmet Dermatol* 2010;9:11–5.
  119. Riahi RR, Bush AE, Cohen PR. Topical Retinoids: Therapeutic Mechanisms in the Treatment of Photodamaged Skin. *Am J Clin Dermatol*. 2016 Jun;17(3):265-76. doi: 10.1007/s40257-016-0185-5
  120. Rong Kong, Yilei Cui, Gary J. Fisher. A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular, and clinical properties of human skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 15, 49—57.

121. Sharma P, Sharma S. Comparative study of a new dermal filler Uma Jeunesse and Juvederm. *J Cosmet Dermatol* 2011;10:118–25.
122. Shimizu K, Ikegami-Kawai M, Takahashi T: Increased oxidized protein hydrolase activity in serum and urine of diabetic rat models. *Biol Pharm Bull* 32; 1632-1635: 2009.
123. Snellman E, Jansen CT, Leszczynski K, Visuri R, Milan T, Jokela K. Ultraviolet erythema sensitivity in anamnestic (I-IV) and phototested (1-4) Caucasian skin phototypes: the need for a new classification system. *Photochem Photobiol.* 1995 Oct; 62(4):769-72.
124. Trakatelli M, Bylaite-Bucinskiene M, Correia O et al. Clinical assessment of skin phototypes: watch your words! *Eur J Dermatol.* 2017 Dec 1;27(6):615-619. doi: 10.1684/ejd.2017.3129.
125. Trevidic P., Andre P et al. Prospective, Split-Face, Randomized, Long-Term Blinded Objective Comparison of the Performance and Tolerability of Two New Hyaluronic Acid Fillers. *Dermatol Surg.* 2017 Dec; 43(12):1448-1457.
126. Turlier V, Delalleau A, Casas C, Rouquier A, et al. Association between collagen production and mechanical stretching in dermal extracellular matrix: in vivo effect of cross-linked hyaluronic acid filler. A randomised, placebo-controlled study. *J Dermatol Sci* 2013;69:187–94.
127. Viñia J, Borrás C, Miquel J. (2007) Theories of ageing. *IUBMB Life.* 59:249.
128. Williams, S., S. Tamburic, et al. Changes in skin physiology and clinical appearance after microdroplet placement of hyaluronic acid in aging hands. *J Cosmet Dermatol.* 2009. 8(3): 216-225.
129. Wei YH, Lu CY, Wei CY, Ma YS, Lee HC. (2001) Oxidative stress in human aging and mitochondrial disease-consequences of defective mitochondrial respiration and impaired antioxidant enzyme system. *Chin J Physiol.* 44: 1-11.

130. Weinkle SH, Bank DE, Boyd CM, Gold MH, et al. A multi-center, double-blind, randomized controlled study of the safety and effectiveness of Juvederm injectable gel with and without lidocaine. *J Cosmet Dermatol* 2009;8:205–10.
131. Wu X, Monnier VM. Enzymatic deglycation of proteins. *Arch Biochem Biophys* 2003; 419:16-24; PMID:14568004
132. Xue M, Rabbani N, Thornalley PJ. Glyoxalase in ageing. *Semin Cell Dev Biol* 2011; 22:293-301; PMID:21320620.
133. Yuan Shao, Tianyuan He, Gary J. Fisher, John. Molecular basis of retinol anti-aging properties in naturally aged human skin in vivo. *Int J Cosmet Sci.* 2017 Feb; 39(1):56-65. doi: 10.1111/ics.12348. Epub 2016 Jul 4.
134. Yonei Y, Yagi M, Hibino S, et al: Herbal extracts inhibit Maillard reaction, and reduce chronic diabetic complications risk in streptozotocin-induced diabetic rats. *Anti-Aging Medicine* 5; 93-98: 2008
135. Yoshinaga E, Kawada A, Ono K, Fujimoto E, Wachi H, Harumiya S, et al. N(ε)-(carboxymethyl)lysine modification of elastin alters its biological properties: implications for the accumulation of abnormal elastic fibers in actinic elastosis. *J Invest Dermatol* 2012; 132:315-23.