

Амбулаторный скрининг и профилактика осложнений при коррекции возрастных изменений периорбитальной области при диспластическом фенотипе

© Н.Ю. БЫЧКОВА

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт, кафедра эстетической медицины ФНМО, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) — гетерогенная группа состояний, вызванных дефектами генов, ответственных за синтез всех компонентов внеклеточного матрикса и посттранскрипционные модификации. Фенотипические проявления ДСТ описываются в виде клинико-функциональных синдромов, в том числе выделяют косметический синдром, сопровождающийся характерными изменениями внешности и ранним появлением признаков старения. Диспластикозависимые изменения часто наблюдаются в периорбитальной области, сопровождаются появлением складок, заломов, грыж и борозд. Это приводит к дисфории, снижению качества жизни и служит поводом для обращения к косметологам и пластическим хирургам. При ДСТ отмечаются сниженные способности кожи к регенерации и нарушение ее барьерных свойств, нарушение ауторегуляторных молекулярных механизмов и сигнальных путей метаболизма соединительной ткани дермы, что изменяет течение репаративных процессов, повышает риски патологического рубцевания, приводит к более высокой частоте развития осложнений. Многообразие клинических проявлений усложняет диагностику и требует от косметолога и пластического хирурга хорошего знания ассоциированных изменений во всех органах и системах. Для оптимизации методов скрининга ДСТ на амбулаторном приеме была разработана анкета «Характеристика диспластического фенотипа при проведении инвазивных процедур и манипуляций», позволяющая оценить состояние соединительной ткани респондента. Включение в комплексные протоколы интрадермального биокорректора CURACEN, регулирующего метаболизм компонентов соединительной ткани дермы, активирующего механизмы саморегуляции и восстанавливающего работу сигнальных путей, позволяет уменьшить выраженность метаболических нарушений, наблюдающихся при дисплазии.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, коллагенопатия, преждевременное старение, блефаропластика, патологические рубцы, диагностика, лечение.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Бычкова Н.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-8248-084X>

Автор, ответственный за переписку: Бычкова Наталья Юрьевна — e-mail: udmsam@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бычкова Н.Ю. Амбулаторный скрининг и профилактика осложнений при коррекции возрастных изменений периорбитальной области при диспластическом фенотипе. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2022;4:84–94.

<https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202204184>

Outpatient screening and prevention of complications after correction of age-related periorbital changes with dysplastic phenotype

© N.YU. BYCHKOVA

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Connective tissue dysplasia (CTD) is a heterogeneous group of diseases caused by defects in genes responsible for synthesis of all components of extracellular matrix and subsequent post-transcriptional modifications. Phenotypic signs of CTD are described in the form of clinical and functional syndromes such as cosmetic syndrome accompanied by specific changes in appearance and early signs of aging. CTD-related changes are often observed in periorbital region and include folds, creases, hernias and furrows. This leads to dysphoria, decrease in quality of life and referring to cosmetologists and plastic surgeons. Patients with CTD have low regenerative potential of skin, barrier dysfunction, impaired regulatory molecular mechanisms and signaling pathways of connective tissue metabolism. This changes reparative processes and increases the risk of pathological scarring and complications. Various clinical manifestations complicate diagnosis and require a good knowledge of associated changes in all organs and systems. To optimize outpatient screening of CTD, a questionnaire “Characteristics of dysplastic phenotype in invasive procedures and manipulations” was developed. This tool is valuable in assessing the state of connective tissue. CURACEN intradermal biocorrector in complex protocols makes possible to reduce severity of metabolic disorders associated with dysplasia. Indeed, this biocorrector regulates metabolism of dermal connective tissue, activates self-regulation mechanisms and restores signaling pathways.

Keywords: connective tissue dysplasia, collagenopathy, premature aging, blepharoplasty, pathological scars, diagnosis, treatment.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Bychkova N.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-8248-084X>

Corresponding author: Bychkova N.Yu. — e-mail: udmsam@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Bychkova NYu. Outpatient screening and prevention of complications after correction of age-related periorbital changes with dysplastic phenotype. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2022;4:84–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202204184>

Актуальность

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) — гетерогенная группа состояний, вызванных дефектами генов, ответственных за синтез всех компонентов внеклеточного матрикса и посттранскрипционные модификации [1—3]. Выделяют (1) моногенные варианты — наследственные нарушения соединительной ткани с высокой вероятностью формирования множественных пороков развития вследствие генетически детерминированных нарушений эмбриональной дифференцировки и (2) полигенно-мультифакториальные варианты — ДСТ, сопровождающиеся изменениями, не выходящими за пределы нормальных вариаций (их развитие в большей степени определяется внешними условиями). Понятие «соединительные ткани» объединяет неодинаковые по морфологии и выполняемым функциям структуры, участвующие в поддержании гомеостаза, формировании скелета и стромы органов, обеспечивающие поддержку органов, их соединение, обмен информацией и отграничение друг от друга, присутствующие в организме одновременно в четырех видах — волокнистом, гелеобразном, твердом и жидком. В связи с этим клинико-морфологические проявления ДСТ также необычайно разнообразны: они могут включать костно-суставные изменения, изменения кожи и мышц, патологию сердечно-сосудистой системы, органа зрения, зубочелюстной, мочеполовой, бронхолегочной систем и желудочно-кишечного тракта, признаки дисплазии нервной системы и вегетативные расстройства, психические нарушения и расстройства поведения [1, 4, 5]. Любое клинически выраженное проявление может либо быть изолированным дефектом соединительной ткани, либо являться признаком полиорганной системной соединительнотканной патологии, что в значительной степени затрудняет диагностику и требует комплексного междисциплинарного обследования и курации этих больных.

Обращение пациентов к косметологам и пластическим хирургам может быть вызвано более ранним появлением внешних признаков старения у больных со всеми формами ДСТ. Так, в исследованиях Н.Ю. Кононовой и соавт. [6] показано, что при ДСТ достоверно чаще регистрируется преждевременное старение и подтвержден существенный разрыв (более 8 лет) между паспортным и биологическим возрастом пациентов.

При ДСТ отмечаются сниженные способности кожи к регенерации и нарушение ее барьерных свойств, раннее развитие атрофии, изменение вязко-эластических свойств (повышенная растяжимость), формирование складок и борозд,птоз мягких тканей лица, патологические рубцы. Эти изменения описываются как косметический синдром и являются одним из характерных проявлений заболевания.

Также часто наблюдаются капилляропатии, микроциркуляторные нарушения, микрогнатия, скошенный подбородок и другие стигмы дизэмбриогенеза [4]. Несбалансированный протеолиз компонентов внеклеточного матрикса и другие дисфункциональные изменения соединительнотканых образований (дермы, сосудов, подкожной клетчатки, органов иммунной системы) меняют течение репаративных процессов, повышают риски патологического рубцевания, приводят к более высокой частоте развития осложнений.

Клинические особенности

При ДСТ регистрируются вегетативные дисфункциональные изменения, психические расстройства и расстройства поведения (астения, быстрая утомляемость, невротические расстройства, депрессия, тревожность, ипохондрия, обсессивно-фобические расстройства, нервная анорексия, эмоциональная неустойчивость), в связи с чем такие пациенты формируют группу повышенного психологического риска [1, 4, 7], а наличие диспластикозависимых косметических изменений и раннее появление признаков старения приводят к дисфории, заниженной субъективной оценке собственных возможностей, потере ощущения удовольствия и интереса к деятельности, эмоциональной лабильности, пессимистической оценке будущего, повышению тревожности, ранимости, склонности к предъявлению претензий. Следствия наблюдаемого психологического дистресса — ограничение социальной активности, значительное снижение социальной адаптации, ухудшение качества жизни, частая неудовлетворенность результатами проводимой коррекции.

Фенотипические проявления ДСТ обычно рассматриваются в виде клинико-функциональных синдромов: это косметический синдром, синдром иммунологических нарушений, расстройства вегетативной нервной системы, астенический синдром, тромбогеморрагический синдром, синдром анемии, синдром хронической артериальной гипотензии, сосудистый синдром, аритмический синдром, синдром синкопальных состояний, синдром внезапной смерти, синдром диспластической полинейропатии, синдром репродуктивных нарушений, психические расстройства и расстройства поведения, синдром гипермобильности суставов и ряд других нарушений [2].

В связи с многообразием синдромальных проявлений ДСТ при проведении обследования применяют инструментальные диагностические методы, такие как электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование, ультразвуковая доплерография, холтеровское мониторирование, велоэргометрия, пульсоксиметрия, коагулограм-



Рис. 1. а — свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности; б — пример заполнения анкеты.

ма, компьютерная томография, спирометрия и другие, которые позволяют оценить выраженность дисфункциональных нарушений системы соединительной ткани, определить лабораторные биохимические диагностические коэффициенты выявления ДСТ, содержание гидроксипролина (свободного и пептидосвязанного) и дать прогноз течения диспластического процесса и его влияния на коморбидную патологию [2, 8, 9].

Многообразие клинических проявлений ДСТ — от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии с прогрессирующим течением — усложняет диагностику, и критерием постановки диагноза является наличие не менее 6—10 вероятных признаков, что требует от косметолога и пластического хирурга хорошего знания ассоциированных изменений во всех органах и системах (сердечно-сосудистой, нервной, костно-суставной и других), умения интерпретировать результаты функциональных обследований.

Учитывая распространенность и клинический полиморфизм данного синдрома, для оптимизации методов скрининга ДСТ специалистами эстетической медицины на амбулаторном приеме Н.Ю. Бычковой была разработана анкета «Характеристика диспластического фенотипа при проведении инвазивных

процедур и манипуляций», позволяющая оценить состояние соединительной ткани респондента (свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности №08.19 от 26.06.19) (рис. 1). Целью применения анкеты является выявление рисков наличия вероятной патологии соединительной ткани перед проведением косметологических аппаратных процедур, пилингов, сопровождающихся альтерацией, инвазивных манипуляций (филлеры, нити) и пластических операций.

Анкетирование проводится амбулаторно на этапе сбора анамнеза. Пациенту выдается анкета, где он вместе с врачом выставляет баллы, характеризующие его индивидуальные особенности. После заполнения анкеты врач оценивает заполнение всех пунктов и проводит подсчет общего количества баллов. Максимальное количество баллов — 119. Риски наличия дисплазии соединительной ткани считаются высокими при результате более 60 баллов, средними — при результате от 30 до 59 баллов, низкими — при результате до 29 баллов.

Использование данной методики позволяет выявить характерные признаки ДСТ, оптимизировать план лечения пациента, снизить риски развития осложнений, оно является основанием для дальнейшего целенаправленного обследования у профильных



Рис. 2. Пациентка М. 36 лет. Синдром вялой кожи (*Cutis laxa*).

специалистов с применением функциональных, лабораторных и молекулярно-генетических методов.

На прием к специалистам эстетической медицины обращаются пациенты, имеющие характерные фенотипические проявления ДСТ: скелетные изменения, непропорционально длинные конечности, арахнодактилию, деформации грудной клетки, сколиозы позвоночника, плоскостопие, патологию развития зубов, аномалии прикуса, патологию суставов, сердечно-сосудистой, иммунной и нервной систем, проявления вегетососудистой дистонии, висцеропатии и висцероптозы, признаки раннего старения кожи, изменения связочного аппарата и подкожной клетчатки, патологические рубцы, что может являться проявлением полисистемного поражения соединительной ткани.

Приводим наше клиническое наблюдение пациентки с ДСТ в виде полисистемной патологии с прогрессирующим течением (М.35.8 — Другие уточненные системные поражения соединительной ткани. *Cutis laxa syndrome*).

Пациентка М., 36 лет, на момент осмотра предъявляла жалобы на прогрессирующую вялость кожи лица и тела, «провисание» мягких тканей в области нижней челюсти, сниженный тургор кожи (рис. 2). Считает себя больной с 19 лет, когда впервые появилось «провисание» мочек обеих ушей, позднее дряблость кожи лица, туловища и конечностей. Дважды проводились пластические операции с целью уменьшения выраженности возрастных изменений. Наследственность не отягощена. Сопутствующие заболевания: хронические пиелонефрит, крапивница.

Status localis. Тургор и эластичность кожи снижены, о чем свидетельствует замедленное расправление складки кожи в области лба и тыла кисти, а также

положительный ротационно-компрессионный тест в области лба. Кожа тонкая, бархатистая на ощупь за счет обилия пушковых волос, с большим количеством «сосудистых звездочек». Статические морщины глубокие, выражены в области лба, углов глаз и рта. Наблюдается птоз мягких тканей в области лица и нависание верхних век. Отмечается ломкость ногтей, голубоватый оттенок склер. Подкожная клетчатка слабо развита. Имеется подвывих височно-нижнечелюстного сустава, повышенная мобильность суставов пальцев рук, «хруст» в крупных суставах.

При проведении анкетирования был установлен высокий риск патологии соединительной ткани (103 балла), что явилось основанием для дальнейшего проведения углубленного обследования с целью дифференциальной диагностики наследственных нарушений соединительной ткани и ДСТ.

Термин *Cutis laxa* (синдром вялой кожи, эластозис) объединяет группу редких клинически и генетически гетерогенных заболеваний соединительной ткани, среди которых различают две формы: наследственную (идиопатическую) и приобретенную. Приобретенная форма встречается чаще, характеризуется более поздним началом и отсутствием аномалий развития внутренних органов. В половине случаев приобретенная форма развивается вторично — как следствие воспалительных, аллергических, системных или злокачественных заболеваний. Кожные проявления особенно заметны на лице, что приводит к неудовлетворенности пациентов своим внешним видом. Сохранить высокое качество жизни пациента возможно лишь при своевременном лечении, направленном как на устранение косметических дефектов, так и на коррекцию психоэмоционального статуса [10—12].

Диагноз *Cutis laxa* был верифицирован на основе клинико-анамнестических данных и комплексного генетического обследования. В ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (Москва) проведено секвенирование клинического экзема 6300 генов с целью обнаружения генетических изменений. Заключение: значимых вариантов нуклеотидной последовательности (мутаций), соответствующих критериям поиска, не обнаружено.

Рекомендовано: рациональная диета с повышенным содержанием белка, витаминов С, Е, В₆ и микроэлементов Mg и Zn, адекватный режим дня и активности, лечебная физическая культура. С целью улучшения микроциркуляции и трофики тканей были назначены массаж и миостимуляция. Ввиду испытываемого психологического дискомфорта была рекомендована психотерапия.

Для нормализации синтеза компонентов дермального матрикса были рекомендованы курсы внутривенных инъекций препаратов неретикулированной гиалуроновой кислоты. Дополнительно для сохранения структуры коллагено-эластинового каркаса использовался препарат гидролизата плаценты человека CURACEN (Japan Bio Products Co., Япония, РУ №РЗН 2014/1838 от 11.08.14), содержащий гиалуроновую кислоту, комплекс аминокислот и биологически активные компоненты, улучшающие метаболические процессы и повышающие регенераторный потенциал дермы.

Изменения периорбитальной области

Наиболее ранние и выраженные изменения кожи при дисплазии наблюдаются в периорбитальной области. Эта область является значимой для социальной коммуникации и определяет индивидуальные, возрастные и этнические особенности человека.

В периорбитальной области к соединительным тканям относятся: собственно дерма (внеклеточный матрикс и волокнистые структуры), подкожная клетчатка, поверхностная фасция (*galea aponeurotica*), рыхлая соединительная ткань с межтканевой жидкостью и сосудами, надкостница, орбита. При патологии соединительной ткани нарушаются барьерные и вязкоэластические свойства кожи, появляется сухость, дегидратация, гиперкератоз. Формируются морщины, появляется атрофия, начинают просвечивать сосуды, углубляется носослезная борозда, нарушается микроциркуляция. Изменения мягких тканей усугубляются в силу часто наблюдаемого диспластического поражения органа зрения, а любые нескорректированные нарушения рефракции формируют привычку прищуриваться, сопровождаются длительным напряжением глаз, поэтому мимическая мускулатура рано теряет свой тонус, наблюдаются изменения связок, подкожной клетчатки, подлежа-

щих костных структур, ткани периорбитальной области деформируются и опускаются. Опущение тканей происходит неравномерно и клинически проявляется появлением складок, заломов, грыж и борозд.

Частым показанием к выполнению блефаропластики при диспластическом фенотипе являются выраженные изменения кожи: дерматохалазис, нависание кожи верхних век и образование двойного контура нижнего века, смещение вниз уровня линии бровей. Эстетические характеристики этой области находятся в прямой зависимости от состояния окружающих тканей и связочного аппарата. Деформации век могут вызвать функциональные расстройства, могут приводить к сужению полей зрения, а также представляют собой явный косметический дефект. Проведение оперативного лечения помогает расширить область периферического зрения и улучшить эстетическое восприятие зоны вокруг глаз.

Хирургическое лечение применяют по показаниям при выраженных изменениях мягких тканей (рис. 3). Его необходимость должна быть хорошо обоснована. При выраженных соединительнотканых изменениях целесообразно проведение дополнительных мероприятий, направленных на повышение регенераторного потенциала дермы и уменьшение нарушений структуры коллагено-эластинового матрикса, при этом следует учитывать высокий риск формирования патологических рубцов у этих пациентов [7].

Разноплановые нарушения метаболизма соединительной ткани при ДСТ часто приводят к развитию гипертрофических и келоидных рубцов, стрий, широких атрофических рубцов по типу папиросной бумаги (рис. 4), замедляют нормальное течение репаративных процессов в послеоперационном периоде.

В подтверждение этого приводим описание клинического случая. Пациентка Д., 43 года, обратилась к косметологу с жалобами на рубцовые изменения тканей у внутренних углов глаз после проведения блефаропластики. Пациентка ощущала стягивание и дискомфорт в зоне рубцов, больше выраженное с левой стороны. Наблюдалось быстрое прогрессирование процесса, усиление дискомфорта, появившееся слева нависание, в результате чего стала заметно сужаться глазная щель (рис. 5).

Из анамнеза. Блефаропластика выполнена 1,5 мес назад, 3 нед спустя появились уплотнения у внутренних углов глаз, по этому поводу обратилась к пластическому хирургу, проводившему оперативное лечение. Были назначены крем контрактубекс и гель дерматикс. Улучшения от проведенной терапии пациентка не отмечала, ощущение стягивания сохранялось, начала сужаться глазная щель. Обратилась к другому пластическому хирургу. Со слов пациентки, лечение не назначалось, было рекомендовано иссечение через год после созревания рубца.

При обращении на верхних и нижних веках имеются линейные рубцы застойно-красного цвета шири-



Рис. 3. Пациентка с дисплазией соединительной ткани.

а — до лечения; б — после комбинированной терапии, включающей мероприятия, направленные на повышение регенераторного потенциала кожи; в — сразу после оперативного лечения.



Рис. 4. Патологические рубцы при дисплазии соединительной ткани.

а — келоидный рубец; б — гипертрофический рубец; в — атрофический рубец.

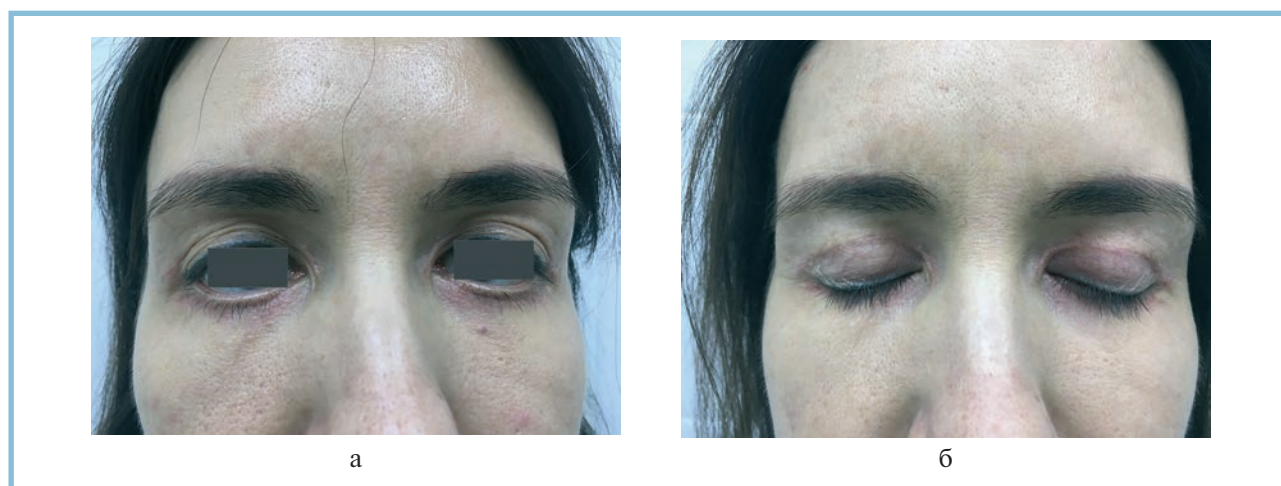


Рис. 5. Пациентка Д. 43 лет. Дисплазия соединительной ткани, формирующиеся рубцы после блефаропластики.

а — при открытых глазах; б — при закрытых глазах.

ной 1—2 мм, незначительно приподнятые над уровнем окружающих тканей на всем протяжении. В медиальных углах глаз и в области наружного кантуса внизу слева имеются более плотные широкие возвышающиеся участки красного цвета, безболезненные при пальпации, медиально слева наблюдается натяжение кожи верхнего века. Кожные покровы тусклые, сухие, тонус значительно снижен, имеются расширенные капилляры в области крыльев носа и варикозно расширенные вены на голенях. Положительные результаты теста большого пальца и теста запястья. При сборе анамнеза и осмотре обнаружены такие микроаномалии развития, как арахнодактилия, вальгусная деформация первого пальца стопы, гипермобильность суставов, неровный рост зубов, гиперрастяжимость кожи над ключицами, гипотрихоз. При заполнении анкеты установлены высокие риски развития ДСТ (75 баллов), рекомендована консультация ревматолога, ортодонта, ортопеда. При проведении дообследования диагноз ДСТ (М.35.8 — Другие уточненные системные поражения соединительной ткани. Астенический синдром. Косметический синдром. Синдром гипермобильности суставов) подтвержден, назначено лечение.

Косметологом проводилось внутрирубцовое введение лонгидазы, внутрирубцовое введение дипропана, диспорт однократно, фонофорез с ферменколом, рекомендовано применение крема цикатрикс. На фоне проведенной терапии наблюдалась положительная динамика, рубцы посветлели, стали более плоскими, субъективные ощущения стягивания значительно уменьшились. Сохранились гипертрофия и нависание у медиальных углов глаз, больше выраженные слева. Рекомендовано продолжение терапии: интрадермальный имплантат CURACEN, 5 процедур (препарат вводился непосредственно в рубец для нормализации процессов коллагенообразования и интрадермально с целью уменьшения выраженности

инволюционных изменений лица). Основанием для применения препарата в комплексном лечении гипертрофических рубцов явилось наличие в его составе регуляторных компонентов с высокой биологической совместимостью, оказывающих нормализующее влияние на процессы ремоделирования. В ходе терапии наблюдалась положительная динамика: рубцы значительно упустились, стали практически незаметны, их плотность при пальпации уменьшилась, нормализовался их цвет, глазные щели стали симметричными. Пациентка отметила значительное улучшение кожи периорбитальной области — уменьшилась синева под глазами, разгладились мелкие морщины, улучшился цвет лица (рис. 6).

Задачи терапии

Основные принципы терапии пациентов с ДСТ определены в клинических рекомендациях «Дисплазии соединительной ткани» Российского научного медицинского общества терапевтов [2]. Приоритетными являются ранняя диагностика, преобладание и междисциплинарное ведение, регулярность терапии, ее персонифицированность в зависимости от преобладающих синдромов и прогноза заболевания, осознанное участие пациента в лечении [1, 2, 9, 13, 14].

Лечение косметического синдрома необходимо проводить как можно раньше с целью коррекции возрастных изменений [2]. Оно рекомендовано пациентам, имеющим диспластикозависимые кожные изменения.

В комплексных протоколах применяются гликозаминогликаны, коллаген, препараты, стимулирующие коллагенообразование, и препараты, оказывающие регулирующее влияние на нарушенные метаболические процессы внеклеточного матрикса дермы.



Рис. 6. Пациентка Д. 43 лет. Положительная динамика на фоне комплексной терапии.

а — до начала терапии; б — после курса лечения в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по лечению гипертрофических и келоидных рубцов (2015); в — после применения интрадермального биокорректора CURACEN (Japan Bio Products Co., Япония, РУ №ПЗН 2014/1838 от 11.08.14).

Для улучшения микроциркуляции крови и трофики тканей челюстно-лицевой области проводят массаж и физиотерапию (миостимуляцию, микротоковую терапию, лазерофорез, терапию низкоинтенсивным лазерным излучением, фотодинамическую терапию и др.). Для воздействия на процессы синтеза гликозаминогликанов и коллагенообразования применяют внутридермальные и субдермальные инъекции гиалуроновой кислоты с аминокислотами, витаминами, микроэлементами и регуляторными пептидами, глутатионом, янтарной кислотой, плазмотерапию, инъекции препаратов плаценты, коллагена, гидроксипата кальция и полимолочной кислоты [2, 4, 14–16].

Обсуждение

Ремоделирование дермального матрикса представляет собой динамическое равновесие между синтезом и деградацией, контролируемое активностью протеолитических ферментов, главным образом матриксными металлопротеиназами и их природными тканевыми ингибиторами [13, 17]. Причиной преждевременного старения и формирования патологических рубцов при ДСТ считается нарушение ауторегуляторных молекулярных механизмов и сложных сигнальных путей метаболизма соединительной ткани дермы. Ростовые факторы, депонируемые во внеклеточном матриксе, функционируют в качестве постоянного источника медиаторов и цитокинов, которые регулируют процессы регенерации и воспаления, индуцируют миграцию клеток и обеспечивают их направленную активность. При ДСТ наблюдаются увеличение уровня ферментов, вызывающих деградацию внеклеточного матрикса, нарушения синтеза цитокинов, появление стареющих фибробластов со сниженной функциональной активностью [18, 19]. Помимо этого, снижается экс-

прессия рецепторов к молекулам интегринов на поверхности фибробластов, что нарушает процессы связывания с фибронектином и перемещение кератиноцитов от базального слоя эпидермиса в его вышележащие слои [18]. Также изменяются взаимодействия фибробластов с суперсемейством трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) с Smads, Ski, SnoN, Fussels, эндоглином, DS-Sily, Cav-1p, AZX100, тимозином- β 4 и другими родственными молекулами, с тромбоцитарным фактором (DGF) и эпидермальным фактором роста (EGF), наблюдается нарушение сигнального каскада Notch, возрастает роль провоспалительных факторов [9, 17]. Для нормального образования волокон коллагенового матрикса важна регуляция факторов роста фибробластов (FGFs), которые индуцируют деление клеток соединительной ткани, путем связывания рецепторами, активируя несколько путей передачи сигнала.

По нашему мнению, применение имплантата интрадермального CURACEN (Japan Bio Products Co., Япония, РУ №ПЗН 2014/1838 от 11.08.14), содержащего компоненты TGF- β , FGF, KGF, IGF-1, аминокислоты, микроэлементы и регуляторные пептиды, позволяет эффективно уменьшать процессы, связанные с нарушением архитектоники и дезорганизацией волокон коллагена и эластина у пациентов с ДСТ, и оказывать нормализующее влияние на метаболические процессы в соединительной ткани. В соответствии с инструкцией препарат эффективен при возрастном старении и фотостарении, решает проблемы, связанные с замедленной регенерацией клеток, с нарушениями структуры коллагено-эластинового каркаса, а также применяется для реабилитации после пластических операций и агрессивных процедур. Основанием для применения биокорректора CURACEN в комплексном лечении при ДСТ является наличие в нем регуляторных компонентов с высокой биологической совместимостью. Ликвидируя их дефицит, препарат устраняет нарушения

на молекулярном уровне, улучшает метаболические процессы в дерме, запускает механизмы ауторегуляции.

Вопросы профилактики преждевременного старения и формирования патологических рубцов после проведения блефаропластики у пациентов с ДСТ не разработаны. С учетом анатомических и функциональных особенностей периорбитальной области, ограничений для использования ряда физиотерапевтических методик и препаратов-коллагеностимуляторов актуальной задачей становится применение высокоэффективных методов, подтвердивших свою эффективность и безопасность при использовании в данной зоне.

Заключение

1. При всех формах дисплазии наблюдаются нарушения компонентов соединительной ткани — коллагеновых волокон, гибких волокон, клеток внеклеточного матрикса и ремоделирующих ферментов, которые носят индивидуальный характер и сопро-

вождаются более ранним появлением возрастных изменений.

2. Учитывая неполноценность процессов репарации, преждевременное старение и высокие риски формирования патологических рубцов, предложенный метод анкетирования позволяет предположить наличие дисплазии соединительной ткани, оценить риски при планировании процедур и служит основанием для углубленного обследования у профильных специалистов.

3. Включение имплантата интрадермально-го CURACEN (Japan Bio Products Co., Япония, РУ №РЗН 2014/1838 от 11.08.14) в комплексные программы терапии косметического синдрома у пациентов с дисплазией соединительной ткани позволяет уменьшить выраженность проявлений преждевременного старения, восстановить нарушенные метаболические процессы и сопряженные с ними структурные нарушения дермального матрикса, уменьшить риски формирования патологических рубцов.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кильдиярова Р.Р., Нечаева Г.И., Чернышова Т.Е. *Дисплазия соединительной ткани*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020:160. Kildiayarova RR, Nechaeva GI, Chernyshova TE. *Connective tissue dysplasia*. М.: GEOTAR-Media; 2020:160. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/9704-5325-4-DYS-2020-1-160>
2. Мартынов А.И., Нечаева Г.И. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1):137-209. Martynov AI, Nechaeva GI. Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Medical News of the North Caucasus*. 2018;13(1):137-209. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>
3. Chaigne B, Scirè CA, Talarico R, Alexander T, Amoura Z, Avcin T, Beretta L, Doria A, Guffroy A, Guimarães V, Hachulla É, Krieg T, Launay D, Lepri G, Moinzadeh P, Müller-Ladner U, Rednic S, Rodrigues A, Tas SW, van Vollenhoven RF, Vieira A, Bombardieri S, Fonseca JE, Galetti I, Schneider M, Smith V, Cutolo M, Mosca M, Fischer-Betz R. Mixed connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2018;4(Suppl 1):e000783. PMID: 30402271; PMCID: PMC6203102. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000783>
4. Борзых О.Б., Петрова М.М., Карпова Е.И., Шнайдер Н.А. Дисплазии соединительной ткани в практике врача-косметолога и дерматолога. Особенности диагностики и ведения пациентов. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(1):19-32. Borzykh OB, Petrova MM, Karpova EI, Shnyder NA. Connective tissue disease in the practice of a cosmetologist and dermatologist. Features of diagnosis and management of patients. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022; 98(1):19-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.25208/vdv1232>
5. Hsu RH, Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Diversity in heritable disorders of connective tissue at a single center. *Connect Tissue Res*. 2021;62(5):580-585. Epub 2020 Sept 08. PMID: 32862725. <https://doi.org/10.1080/03008207.2020.1816994>
6. Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Загртдинова Р.М. Оценка биологического возраста и темпа старения у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Архив внутренней медицины*. 2017;7(4):287-291. Kononova NYu, Chernyshova TE, Zagrtidina RM. Estimation biological age and rate aging at patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Archive of Internal Medicine*. 2017;7(4):287-291. (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-4-287-291>
7. Смирнова Т.Л., Герасимова Л.И. Особенности клинических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Доктор.Ру*. 2018;8(152):40-44. Smirnova TL, Gerasimova LI. Features of clinical manifestations of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Doctor.Ru*. 2018; 8(152):40-44. (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-152-8-40-44>
8. Денисов А.С., Загорак Д.П. Экспресс диагностика дисплазии соединительной ткани в условиях амбулаторно-поликлинической службы методы диагностики и технологии. *Пермский медицинский журнал*. 2018;35(5):36-41. Denisov AS, Zagorak DP. Express diagnosis of connective tissue dysplasia in conditions of ambulatory-policlinic service. *Perm Medical Journal*. 2018; 35(5):36-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/pmj35536-41>
9. Санеева Г.А. Цитокиновая регуляция и особенности аутоиммунитета при синдроме гипермобильности суставов. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(2-2):319-323. Saneeva GA. Cytokine regulation and autoimmunity features in patient with joint hypermobility syndrome. *Medical News of the North Caucasus*. 2016; 11(2-2):319-323. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11066>
10. Beyens A, Moreno-Artero E, Bodemer C, Cox H, Gezdirici A, Yilmaz Gulec E, Kahloul N, Khau Van Kien P, Ogur G, Harroche A, Vasse M, Salhi A, Symoens S, Hadj-Rabia S, Callewaert B. *ATP6V0A2*-related cutis laxa in 10 novel patients: Focus on clinical variability and expansion of the phenotype. *Exp Dermatol*. 2019;28(10):1142-1145. Epub 2018 Aug 20. PMID: 29952037. <https://doi.org/10.1111/exd.13723>
11. Morava E, Guillard M, Lefeber DJ, Wevers RA. Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(9):1099-1110. Epub 2009 Apr 29. PMID: 19401719; PMCID: PMC2986595. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.22>
12. Pottier L, Adamo CS, Beyens A, Lütke S, Tapaneeayaphan P, De Clercq A, Salmon PL, De Rycke R, Gezdirici A, Gulec EY, Khan N, Urquhart JE, Newman WG, Metcalfe K, Efthymiou S, Maroofian R, Anwar N, Maq-

- bool S, Rahman F, Altwajri I, Alsaleh M, Abdullah SM, Al-Owain M, Hashem M, Houlden H, Alkuraya FS, Sips P, Sengle G, Callewaert B. Bi-allelic premature truncating variants in *LTBP1* cause cutis laxa syndrome. *Am J Hum Genet.* 2021;108(6):1095-1114. Epub 2021 May 14. [Correction: *Am J Hum Genet.* 2021;108(12):2386-2388]. PMID: 33991472; PMCID: PMC8206382. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.04.016>
13. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Камаев А.А., Мжаванадзе Н.Д. Концентрация матриксных металлопротеиназ и ионов магния при варикозной болезни вен нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2016;22(4):24-28. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, Kamaev AA, Mzhavanadze ND. Concentration of matrix metalloproteinases and magnesium ions in patients with varicose veins of lower limbs. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2016; 22(4):24-28. PMID: 27935876. (In Russ.).
14. Ritschl V, Ferreira RJO, Santos EJF, Fernandes R, Juutila E, Mosor E, Santos-Costa P, Fligelstone K, Schraven L, Stummvoll G, Salvador M, Poole JL, van den Ende C, Boström C, Stamm TA. Suitability for e-health of non-pharmacological interventions in connective tissue diseases: scoping review with a descriptive analysis. *RMD Open.* 2021;7(2):e001710. PMID: 34326205; PMCID: PMC8323400. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001710>
15. Shirshakova M, Morozova E, Sokolova D, Pervykh S, Kayumova L. Cosmetic Syndrome Correction with Calcium Hydroxylapatite-Based Filler in Patients with Connective Tissue Dysplasia. *Dermatol Res Pract.* 2021;2021: 6673058. PMID: 33936194; PMCID: PMC8060110. <https://doi.org/10.1155/2021/6673058>
16. Стяжкина С.Н., Губайдуллина Г.З., Фаттахова Э.Н., Казакова В.В. Дисплазия соединительной ткани в клинической практике. *Вестник науки и образования.* 2016;5(17):76-78. Styazhkina SN, Gubaidullina GZ, Fattakhova EN, Kazakova VV. Connective tissue dysplasia in clinical practice. *Bulletin of Science and Education.* 2016;5(17):76-78. (In Russ.).
17. Halper J, Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. *Adv Exp Med Biol.* 2014;802:31-47. PMID: 24443019. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_3
18. Chalmers FE, Dusold JE, Shaik JA, Walsh HA, Glick AB. Targeted deletion of TGFβ1 in basal keratinocytes causes profound defects in stratified squamous epithelia and aberrant melanocyte migration. *Dev Biol.* 2022;485: 9-23. Epub 2022 Feb 25. PMID: 35227671; PMCID: PMC8969113. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2022.02.009>
19. Кытько О.В., Дыдыкина И.С., Санькова М.В., Крючко П.В., Чиликов В.В. Патогенетические аспекты недостаточности магния при синдроме дисплазии соединительной ткани. *Вопросы питания.* 2020;89(5):35-43. Kytko OV, Dydykina IS, Sankova MV, Kryuchko PV, Chilikov VV. Pathogenetic aspects of magnesium deficiency in connective tissue dysplasia syndrome. *Voprosy pitaniya.* 2020;89(5):35-43. Epub 2020 Sept 20. PMID: 33211916. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10064>

Поступила 05.10.2022

Received 05.10.2022

Принята к печати 09.11.2022

Accepted 09.11.2022