

Гиалуроновая кислота высокой плотности для лечения ВИЧ-ассоциированной липоатрофии лица

Марко Пинятти • Антонио Педоне • Алесслио Баккарани •
Джованни Гуаральди • Габриэлла Орландо •
Маттео Ломбарди • Джорджо Де Сантис

Поступило в редакцию: 29 марта 2011 /Одобрено: 2 июня 2011
© Springer Science+Business Media, LLC and International Society of Aesthetic Plastic Surgery 2011

Аннотация

Введение Липоатрофия лица является отличительным признаком ВИЧ. Инъекции лицевых филлеров играют важную роль в лечении липоатрофии. Целью нашего исследования была проверка безопасности и эффективности нового состава гиалуроновой кислоты высокой плотности для инъекционного лечения связанной с ВИЧ липоатрофией лица.

Методы Мы провели лечение ВИЧ-инфицированных, страдающих липоатрофией лица от умеренной до тяжелой степени, инъекциями гиалуроновой кислоты высокой плотности, и оценили результат минимум через 36 недель. Результаты включали ультразвуковое измерение толщи мягких тканей щек до и после лечения, а также качественную оценку эстетических результатов с помощью шкалы общего эстетического улучшения GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale) и с использованием фотографий пациентов до и после лечения. Удовлетворенность пациентов оценивалась по визуально-аналоговой шкале (VAS) и Фрайбургскому опроснику.

Результаты Обследовано 54 пациента. Среднее число сеансов лечения составило 3, а средняя продолжительность лечения составила 5,5 месяцев. Толщина мягких тканей щек значительно увеличилась с 9,45 до 13,12 мм ($p < 0,0001$). Результат 87,5% пациентов был оценен, как «значительное улучшение» или «улучшение» по шкале общего эстетического улучшения GAIS.

Удовлетворенность пациентов доказана даже через 1 год после окончания лечения (VAS: 77,9; Фрайбургский опросник: 93,6% пациентов были довольны или очень довольны). Осложнения проявились в виде покраснений и опуханий в раннем послеоперационном периоде.

Заключение

Применение инъекций гиалуроновой кислоты высокой плотности (STYLAGE XL) пациентами с ВИЧ-ассоциированной липоатрофией лица позволило достичь превосходного эффекта без серьезных побочных реакций.

Ключевые слова

Гиалуроновая кислота • Филлеры для лица • Липоатрофия лица • Высокая плотность • STYLAGE XL

Липодистрофия, связанная с ВИЧ - это синдром, характеризующийся изменением содержания жира в организме, включая потерю периферической жировой ткани (липоатрофия), обычно в конечностях, ягодицах и лице (лицевая липоатрофия), часто, но не всегда сопровождается накоплением жира на теле (липогипертрофия). Этиология синдрома выяснена не до конца, причиной развития может стать антиретровирусная терапия (АРВТ), ВИЧ, генетическая предрасположенность, иммунологические /воспалительные реакции и метаболическая дисрегуляция [1]. Липоатрофия довольно часто встречается у пациентов, не смотря на снижение заболеваемости, благодаря модификации препаратов АРВТ [2–4]. К тому же, в исследовании перераспределения жира и метаболических нарушений при ВИЧ (FRAM) было продемонстрировано, что ВИЧ-ассоциированная липоатрофия сохраняется в течение более 5 лет [5]. Лицевая липоатрофия является стигматизирующим признаком пациентов с ВИЧ и может поставить под угрозу качество их жизни [6], вызывая серьезные психологические расстройства, потерю самооценки, депрессию, проблемы в социализации, сексуальные дисфункции и карьерные барьеры [7].

М. Пинятти (&) А. Педоне, А. Баккарани, М. Ломбарди, Ж. де Сантис

Отделение пластической и реконструктивной хирургии, Клиника ди Модена, Университет Модены и Реджо-Эмилии, Модена, Италия

mrpignatti@googlemail.com

Г. Гуаральди Г. Орландо

ВИЧ-метаболическая клиника, отделение инфекционных и тропических болезней, Университет Модены и Реджо-Эмилии, Модена, Италия

Щадящая АРВТ оказалась недостаточной для лечения липоатрофии лица [5]. Следовательно, инъекции лицевых филлеров играют важную роль в качестве дополнительного терапевтического вмешательства [3]. Часто используемые филлеры включают аутологичный жир и перманентные или биodeградируемые синтетические материалы. В перманентных филлерах используются: полиметилметакрилат, имплантаты из расширенного политетрафторэтилена, полиакриламидный гель и другие синтетические инъекционные полимеры [8]. В биodeградируемых филлерах: полимолочная кислота [9], гидроксиапатит кальция, коллаген, аллодерм и гиалуроновая кислота [1]. Опубликовано только два частично рандомизированных исследования, в которых сравниваются различные филлеры, но еще не установлено, какое лечение наиболее подходящее [10, 11]. Гиалуроновая кислота (ГК) широко используется в гелях для филлеров [12, 13], особенно в косметической хирургии. Ее применение для коррекции морщин и лицевых складок одобрено FDA (Restylane, Medicis Aesthetics, Скоттсдейл, Аризона, США; и Nylaform, Inamed Aesthetics, Санта-Барбара, Калифорния, США). ГК безопасна, частотность осложнений очень мала, [14] ее преимущество заключается в том, что эффекты такой коррекции обратимы [15]. Чтобы продлить эффект объема, и при этом избежать осложнений, на рынок был выпущен новый продукт - гиалуроновая кислота высокой плотности с крупными частицами [14, 15]. Эти филлеры с длительным эффектом: Restylane SubQ2 и Juvaderm Voluma, Allergan, (Ирвайн, Калифорния, США) используются для лечения липоатрофии лица при ВИЧ [16–18].

Цель нашего исследования заключается в том, чтобы описать безопасность и эффективность новой рецептуры гиалуронового филлера высокой плотности для лечения умеренной или тяжелой липоатрофии лица, связанной с ВИЧ, на примере большой группы пациентов, наблюдаемых в течение длительного периода времени.

Методы

В клинике университета Модены и Реджо-Эмилии было проведено наблюдательное исследование группы пациентов с умеренной и тяжелой формой [19] ВИЧ-ассоциированной липоатрофии, которым вводили лицевые инъекции ГК, пациенты наблюдались в течение более 36 недель. Эта клиника является справочным центром государственной национальной системы здравоохранения, где пациенты бесплатно могут получить комплексные метаболические и антропометрические диагностические и терапевтические консультации, касающиеся липодистрофии и заболеваний, связанных с ВИЧ. В междисциплинарную группу входят специалисты по инфекционным заболеваниям, кардиологи, эндокринологи, радиологи, диетологи, персональные тренеры, психологи и пластические хирурги [20].

Критериями включения стали: связанная с ВИЧ

липоатрофия лица от средней до тяжелой степени, совершеннолетие, воздействие высокоактивной антиретровирусной терапии в течение не менее 6 месяцев, количество тромбоцитов более 50000 клеток/л, минимум 36 недель наблюдения после окончания инъекционного лечения и согласие на участие в исследовании. Критериями исключения стали: использование на том же месте перманентных филлеров ранее или инъекций биodeградируемых филлеров в течение предыдущих 6 месяцев, беременность и локализованные инфекции на лице.

Была использована ГК высокой плотности (26 мг / г) неживотного происхождения (STYLAGЕ XL, Vivacy Laboratoires, Париж, Франция). Производитель заявляет, что этот филлер абсорбируется более 12 месяцев и предназначен для увеличения объема мягких тканей в любой области тела. Продукт состоит из взаимопроникающих молекулярных цепочек, которые составляют две монофазные независимые сети (IPN-Like технология = InterPenetrated Network), это придает ему плотную текстуру. Общая структура монофазная. Предполагается, что такой состав позволяет уменьшить деградацию гиалуронидазой и нагреванием, следовательно, увеличивает продолжительность эффекта. Каждому пациенту вводили инъекцию одного флакона (1 мл) STYLAGЕ XL в каждую щеку при каждом ежемесячном амбулаторном приеме, до тех пор, пока хирург, специалист по инфекционным болезням и пациент не сочли удовлетворительным исправление дефекта мягких тканей лица.

Инъекция выполнялась в подкожную ткань иглой 27½ или 25 калибра линейной техникой: веерной и/или техникой «сетка», в зависимости от потребностей пациента [21]. В конце каждой процедуры инъекционные участки осторожно массируют для лучшего результата.

Оценка результатов врачом

Перед началом лечения и на 12, 24, 36 и 60 неделе были сделаны типовые фотографии лица каждого пациента, а так же ультразвуковое исследование мягких тканей щек. Ультразвуковое исследование щек с использованием зонда 7,5 МГц было необходимо для получения данных о толщине кожного слоя и подкожной клетчатки, после УЗИ врачи вычислили среднюю величину трех показаний, взятых перпендикулярно поверхности кожи в носогубной складке, под углом рта, в скуловой дуге и в области щечной жировой подушки. В конце наблюдения конечную толщину сравнивали с измерениями перед лечением. Чтобы оценить эффект единичного сеанса, те же самые результаты оценивались в отдельной подгруппе пациентов, у которых был только один сеанс лечения.

Через год, фотографии до и после лечения были предоставлены на оценку трем специалистам хирургии головы и шеи (которые не проводили лечение), трем медсестрами и трем немедицинским работникам. Они должны были оценить внешний вид пациентов и высказать свое мнение в соответствии с глобальной шкалой общего эстетического улучшения (GAIS): «значительное улучшение», «умеренно выраженное улучшение», «улучшение», «без изменений» или «ухудшение» [22].

Оценка результатов пациентами

Удовлетворенность пациентов оценивалась с помощью визуально-аналоговой шкалы (VAS) и Фрайбургского опросника. Пациентов спрашивали, как они оценивают свою внешность на момент опроса, от 0 до 100 шкале VAS для лица, где 100 означало наилучший внешний вид. На основе Фрайбургского опросника по эстетической дерматологии и косметической хирургии, пациентов спрашивали, достаточно ли лечение исправляет дефекты их лица, и будут ли они предлагать это лечение другим пациентам с той же проблемой [18].

Статистический анализ

Различия толщины кожи и подкожной клетчатки щеки, измеренные с помощью ультразвука на первичном и последнем наблюдении, были проанализированы с использованием U-критерия Манна-Уитни для всей группы людей и отдельно для подгруппы, которая прошла только один сеанс лечения. Качественные результаты оценок врачей и пациентов были проанализированы с использованием теста χ^2 . Все статистические анализы были выполнены программным обеспечением STATA 10.1 Intercooled (статистика / анализ данных) для Mac (Stata Corp., Колледж Стэйшн, Техас, США).

Результаты

Пятьдесят четыре (41 мужчина) из 379 пациентов, получавших хотя бы одну инъекцию гиалуроновой кислоты с июня 2008 года по декабрь 2009 года, находились под наблюдением минимум 36 недель, и их случаи были описаны в данной работе. На первичном приеме средний возраст составлял 47 лет (диапазон = 38,4–62,76), а средний ИМТ - 22,27. Среднее количество сеансов лечения составляло 3 (диапазон = 1–9), а средняя продолжительность лечения составляла 5,5 месяцев. Ультразвуковые измерения показали среднее увеличение толщины щеки (дерма плюс подкожный слой) на 3,67 мм от медиального значения до лечения 9,45 мм (диапазон = 0–15,1) до медиального значения после лечения 13,12 мм (диапазон = 8,75–18,85) ($p < 0,001$) при минимальном времени наблюдения 36 недель (рис. 1).



Рис. 1 Толщина мягких тканей щек всех пациентов, измеренная с помощью ультразвука. Статистически значимое улучшение толщины при наблюдении

Подгруппа из 12 пациентов (8 мужчин, 4 женщины) со средним возрастом 47,2 года (диапазон = 39,9–62,33), получила только одну инъекцию ГК (1 мл в каждую щеку), эти пациенты были проанализированы отдельно. Толщина щеки увеличилась с медиального значения до лечения 7,82 мм (диапазон = 0–14,15) до медиального значения после лечения 12,25 мм (диапазон = 9,4–15,75) ($p = 0,0163$) (рис. 2). Средний ИМТ составлял 22,05 до лечения и 22,56 после лечения.

Врачи оценивали результат по фотографиям, сделанным до лечения и через один год, по шкале GAIS, у 27 (50%) пациентов наблюдалось «значительное улучшение», у 20 (37,5%) - «умеренно выраженное улучшение» и у 7 (2,5%) - «улучшение». Ни у одного пациента не наблюдалось ухудшение состояния.

Мнение пациентов было проанализировано с помощью шкалы VAS в выборке из 47 пациентов, результат был очень хорошим (77,9). Во Фрайбургском опроснике, 9 пациентов (19,1%) оценили результаты, как

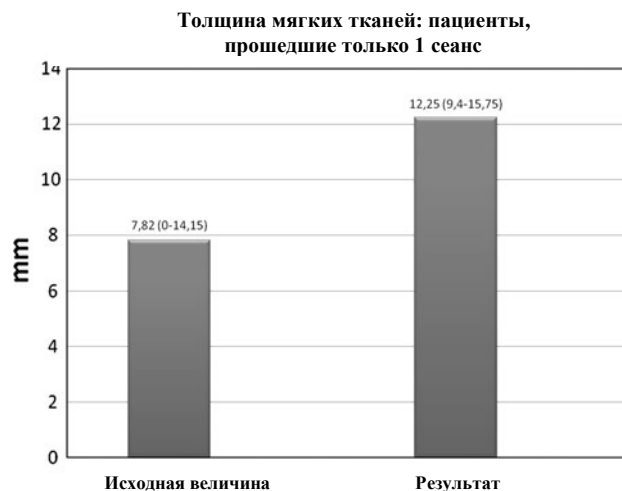


Рис. 2 Толщина мягких тканей щек в подгруппе пациентов, прошедших только один сеанс. Статистически значимое улучшение толщины на долгий срок

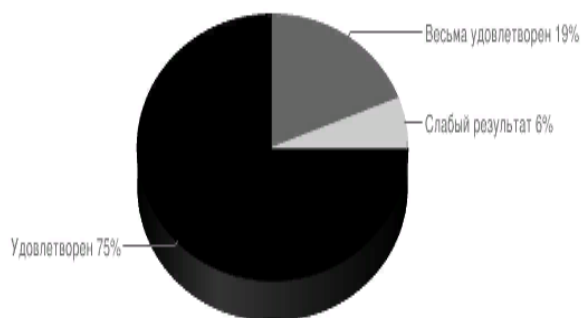


Рис.3 Оценка удовлетворенности пациента через 1 год после окончания лечения. Ответы на первый вопрос Фрайбургского опросника: «В какой степени лечение помогло вам избавиться от дефектов вашего лица?»

весьма удовлетворительные, 35 пациентов (74,5%) посчитали результат удовлетворительным, а 3 пациента (6,4%) слабым. Ни один из пациентов не поставил оценку «неудовлетворительно» (Рис.3). Все 47 пациентов (100%) предложили бы это лечение другим людям с той же проблемой.

Побочные эффекты, включали легкое покраснение и отеки различной степени тяжести, которые наблюдались у 70% пациентов в раннем послеоперационном периоде. Также, 11 пациентов (20,4%) сообщили о чувствительности и слабых болях в раннем послеоперационном периоде. Ни у одного пациента не наблюдалась температура. Десять пациентов (18,5%) с тяжелой формой липоатрофии пожаловались во время второго сеанса лечения на наличие невидимых глазом, но ощутимых отеков. Это может быть связано с подкожными отложениями гиалуроновой кислоты в

тонком слое мягких тканей, это, как правило, случается в начале лечения. Последующие инъекции в окружающие гипотрофичные области исправили наблюдаемую проблему. Ни у одного пациента не развивались уплотнения кожи. Через 3 месяца после окончания лечения у одного пациента после гриппа внезапно появился отек обработанной области. Тем не менее, не было зарегистрировано никаких покраснений или скоплений жидкости, медицинская помощь не понадобилась. Отек исчез самопроизвольно через 2 недели. Никаких инфекций или других осложнений не обнаружилось.

На рисунках 4, 5 и 6 представлены фотографии пациентов с липоатрофией различной степени тяжести до и после лечения.

Анализ

Лицевая липоатрофия у пациентов с ВИЧ всегда лечилась с помощью инъекций перманентных или биodeградируемых компонентов, в том числе гиалуроновой кислоты [1, 8, 9, 17, 18, 23]. Очевидным недостатком биodeградируемых филлеров является необходимость повторения процедур через некоторое время. Недавние исследования показали, что препараты с гиалуроновой кислотой с большим размером молекул и высокой плотностью (Restylane SubQ, Juvaderm Voluma) способны безопасно и эффективно скорректировать дефекты тканей у данного типа пациентов, эффект такого препарата сохраняется в течение более длительного времени (до 12 месяцев после лечения), чем при использовании гиалуроновой кислоты обычной плотности [16–18].

Увеличение толщины подкожного слоя дермы в щеках доказывает эффективность гиалуроновой кислоты высокой плотности.



Рис. 4 Пациент с липоатрофией тяжелой степени. Он прошел шесть сеансов лечения. Удовлетворенность по VAS: 90 баллов, без осложнений. Оценка по GAIS :«значительные улучшения». Верхний ряд - до. Нижний ряд - через 13 месяцев наблюдения.

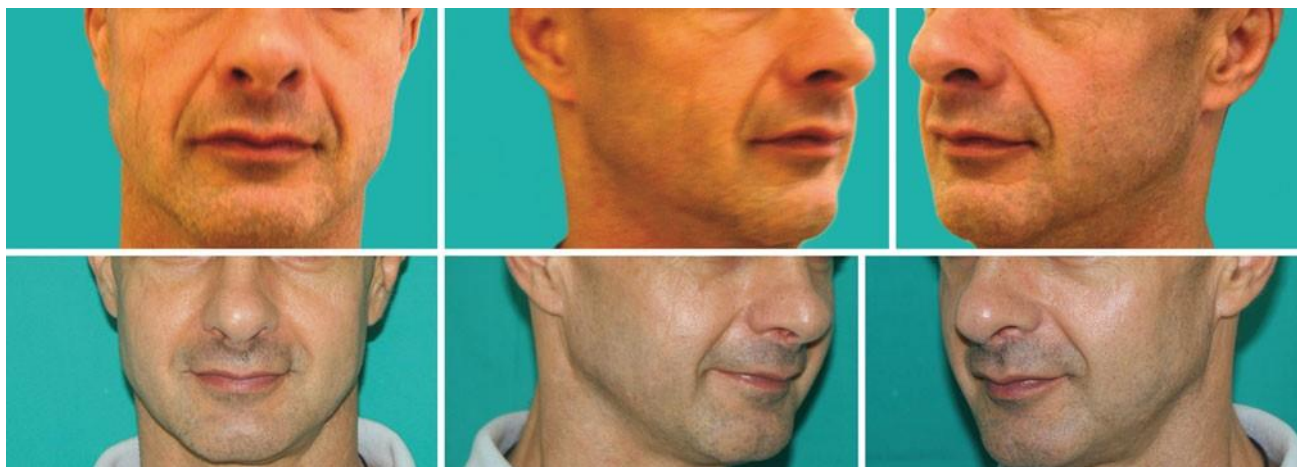


Рис. 5 Фотографии пациента с умеренной липоатрофией. Он прошел три сеанса лечения. Удовлетворенность по VAS: 80 баллов. Оценка по GAIS : «значительные улучшения». Верхний ряд - до. Нижний ряд - через 14 месяцев наблюдения



Рис. 6 Фотографии пациента с умеренной липоатрофией, который прошел один сеанс лечения. Удовлетворенность по VAS: 100, без осложнений. Авторы заметили значительное улучшение, но результат был оценен как средний между «улучшилось» и «без изменений» по шкале GAIS. Верхний ряд - до. Нижний ряд - через 12 месяцев наблюдения

С другой стороны, различие ИМТ в начале и конце лечения, не было статистически значимым и не могло отвечать за улучшение. Наши результаты подтвердили эффективность гиалуроновой кислоты высокой плотности, редкость осложнений и удовлетворенность пациентов (93,6% из 47 пациентов через 1 год после окончания лечения).

Интересно, что для исправления дефекта оказалось достаточно небольшого количества сеансов лечения. Однако в зависимости от степени тяжести липоатрофии и самовосприятия каждого пациента, количество сеансов лечения может варьироваться. Нашим пациентам для достижения оптимальных результатов потребовалось от 1 до 9 сеансов. Мы решили, согласно протоколу, вводить максимальное количество - 1 мл в каждую щеку на каждом сеансе лечения.

Хотя предыдущие исследования [16] показали, что объем может быть увеличен, но осложнения, такие как уплотнения кожи, также могут стать серьезнее, достигнув 23% [17]. В своем исследовании Скейе и коллеги [17] вводили до 3 мл Restylane SubQ в каждую щеку на каждом сеансе. ГК высокой плотности вводили, как это было предложено производителем, в подкожную клетчатку с использованием той же методики, что и для ГК с более низкой плотностью.

Результаты инъекций ГК высокой плотности в подгруппе пациентов, у которых был только один сеанс лечения, говорят о том, что даже одна инъекция способна увеличить толщину мягких тканей.

Статистический анализ сопоставления положительных результатов в этой подгруппе пациентов

с их демографическими характеристиками или методами лечения, не смог показать какой-либо существенной корреляции. Очевидная ограниченность этих результатов заключается в небольшом количестве пациентов, проходивших единократное лечение.

Ни один пациент в нашем исследовании не испытывал серьезных побочных эффектов. В частности, отсутствуют уплотнения кожи, требующие использования гиалуронидазы [17]. Единственными побочными эффектами были легкое покраснение и припухлость, которые исчезли самостоятельно, они обычно встречаются в косметической практике. Итак, это исследование показывает, что инъекция гиалуроновой кислоты высокой плотности STYLAGE XL способна безопасно и эффективно скорректировать дефект мягких тканей у пациентов с ВИЧ-ассоциированной лицевой липоатрофией, без серьезных осложнений и с небольшим риском несерьезных побочных эффектов. Коррекция сохранялась в течение длительного периода времени, в некоторых случаях более 12 месяцев, пациенты остались очень довольны таким эффектом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Jones D (2005) HIV facial lipoatrophy: causes and treatment options. *Dermatol Surg* 31:1519–1529
- Nguyen A, Calmy A, Schiffer V, Bernasconi E, Battegay M, Opravil M, Evison JM, Tarr PE, Schmid P, Perneger T, Hirschel B, Swiss HIV Cohort Study (2008) Lipodystrophy and weight changes: data from the Swiss HIV Cohort Study, 2000–2006. *HIV Med* 9(3):142–150
- Benn P, Sauret-Jackson V, Cartledge J, Ruff C, Sabin CA, Moyle G, Linney A, Reilly G, Edwards SG (2009) Improvements in cheek volume in lipoatrophic individuals switching away from thymidine nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *HIV Med* 10(6):351–355
- Hammond E, McKinnon E, Nolan D (2010) Human immunodeficiency virus treatment-induced adipose tissue pathology and lipoatrophy: prevalence and metabolic consequences. *Clin Infect Dis* 51(5):591–599
- Grunfeld C, Saag M, Cofrancesco J Jr, Lewis CE, Kronmal R, Heymsfield S, Tien PC, Bacchetti P, Shlipak M, Scherzer R (2010) Study of fat redistribution and metabolic change in HIV infection (FRAM). Regional adipose tissue measured by MRI over 5 years in HIV-infected and control participants indicates persistence of HIV-associated lipoatrophy. *AIDS* 24:1717–1726
- Echavez M, Horstman W (2005) Relationship between lipoatrophy and quality of life. *AIDS Read* 15:369–375
- Guaraldi G, Luzi K, Murri R, Granata A, De Paola M, Orlando G, Squillace N, Malmusi D, Carani C, Comelli D, Esposito R, Martinez E (2007) Sexual dysfunction in HIV-infected men: role of antiretroviral therapy, hypogonadism and lipodystrophy. *Antivir Ther* 12(7):1059–1065
- De Santis G, Jacob V, Baccarani A, Pedone A, Pinelli M, Spaggiari A, Guaraldi G (2008) Polyacrylamide hydrogel injection in the management of human immunodeficiency virus-related facial lipoatrophy: a 2-year clinical experience. *Plast Reconstr Surg* 121:644–653
- Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, Laglenne E, Pauchard M, Schoen H et al (2003) Polyactic acid implants (New-Fill) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: results of the open-label study VEGA. *AIDS* 17:2471–2477
- Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, De Lorenzi I, Rottino A, De Santis G, Pedone A, Spaggiari A, Baccarani A, Borghi V, Esposito R (2005) Comparison of three different interventions for the correction of HIV-associated facial lipoatrophy: a prospective study. *Antivir Ther* 10(6):753–759
- Negredo E, Higuera C, Adell X, Martinez JC, Martinez E, Puig J, Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Perez-Alvarez N, Videla S, Estany C, Cinquegrana D, Gonzalez-Mestre V, Clotet B (2006) Reconstructive treatment for antiretroviral-associated facial lipoatrophy: a prospective study comparing autologous fat and synthetic substances. *AIDS Patient Care STDS* 20(12):829–837
- Carruthers JDA, Glogau RG, Blitzer A et al (2008) Botulinum toxin type A, hyaluronic acid dermal fillers, and combination therapies—consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg* 121(Suppl 5):5S–30S
- Redbord KP, Busso M, Hanke CW (2011) Soft-tissue augmentation with hyaluronic acid and calcium hydroxyl apatite fillers. *Dermatol Ther* 24(1):71–81
- Friedman PM, Mafong EA, Kauvar AN, Geronemus RG (2002) Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 28:291–294
- Beasley KL, Weiss MA, Weiss RA (2009) Hyaluronic acid fillers: a comprehensive review. *Facial Plast Surg* 25(2):86–94
- Bugge H, Negaard A, Skeie L, Bergersen B (2007) Hyaluronic acid treatment of facial fat atrophy in HIV-positive patients. *HIV Med* 8:475–482
- Skeie L, Bugge H, Negaard A, Bergersen BM (2010) Large particle hyaluronic acid for the treatment of facial lipoatrophy in HIV-positive patients: 3-year follow-up study. *HIV Med* 11: 170–177
- Bechara FG, Gambichler T, Brockmeyer NH, Sand M, Altmeyer P, Hoffmann K (2008) Hyaluronic acid new formulation: experience in HIV-associated facial lipoatrophy. *Dermatology* 217(3): 244–249
- Fontdevila J, Prades E, Pujol T, Guisantes E, Serra-Renom JM, Gatell J, Martínez E (2007) Validation of a simple classification for facial lipoatrophy in HIV-infected adults. *Antivir Ther* 12(Suppl 2):L31
- Guaraldi G, Orlando G, Squillace N et al (2006) Multidisciplinary approach to the treatment of metabolic and morphologic alterations of HIV-related lipodystrophy. *HIV Clin Trials* 7:97–106
- Rohrich RJ, Ghavami A, Crosby MA (2007) The role of hyaluronic acid fillers (Restylane) in facial cosmetic surgery: review and technical considerations. *Plast Reconstr Surg* 120(Suppl):41S
- Silvers SL, Eviatar JA, Echavez MI, Pappas AL (2006) Prospective, open-label, 18-month trial of calcium hydroxylapatite (Radiesse) for facial soft-tissue augmentation in patients with human immunodeficiency virus-associated lipoatrophy: one-year durability. *Plast Reconstr Surg* 118(3 Suppl):34S–45S
- Moyle GJ, Lysakova L, Brown S et al (2004) A randomized open label study of immediate vs. delayed polyactic acid injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. *HIV Med* 5:82–97