

Ocena kliniczna wpływu iniekcji nieusieciowanego kwasu hialuronowego na parametry skóry z oznakami starzenia. Studium przypadku

Clinical evaluation of the effect of non-crosslinked hyaluronic acid injections on skin parameters with signs of aging. Case study

STRESZCZENIE

Jedną z najpopularniejszych metod niwelowania oznak starzenia skóry twarzy są zabiegi iniekcyjne z zastosowaniem nieusieciowanego kwasu hialuronowego.

Celem badania była ocena skuteczności terapii z wykorzystaniem iniekcji dwóch preparatów kwasu hialuronowego o wysokiej masie cząsteczkowej oraz analiza ich wpływu na grubość i właściwości skóry z oznakami starzenia u czterech kobiet w wieku 35-46 lat.

Terapia przyniosła poprawę nawilżenia, elastyczności i jędrności skóry, wspierając jednocześnie jej naturalne procesy regeneracyjne. Potwierdzono to utrzymującym się wzrostem grubości i gęstości skóry właściwej. Uzyskane efekty były trwałe i widoczne jeszcze co najmniej miesiąc po zakończeniu serii zabiegów.

Słowa kluczowe: starzenie, terapie przeciwstarzeniowe, iniekcje, nieusieciowany kwas hialuronowy, grubość skóry

ABSTRACT

One of the most popular methods of reducing the signs of facial aging are injection treatments using non-crosslinked hyaluronic acid.

The study aimed to evaluate the effectiveness of a therapy using injections of two high molecular weight hyaluronic acid preparations and to analyze their influence on the thickness and properties of skin with signs of aging in four women aged 35-46.

The therapy improved skin hydration, elasticity, and firmness, while supporting its natural regenerative processes. This was confirmed by a sustained increase in the thickness and density of the dermis. The effects obtained were long-lasting and visible for at least one month after the end of the treatment series.

Keywords: aging, anti-aging therapies, injections, non-crosslinked hyaluronic acid, skin thickness

WSTĘP

Starzenie się skóry jest procesem złożonym, który wynika zarówno z czynników wewnętrznych (chronostarzenie), jak i zewnętrznych spowodowanych między innymi ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe (UV, *ultraviolet radiation*), zanieczyszczeniem środowiska, złą dietą oraz stresem. Fotostarzenie jest jednak głównym czynnikiem przyspieszającym zmiany skóry. Promieniowanie UVB działa głównie na poziomie naskórka powodując uszkodzenia kwasu deoksyrybonu-

kleinowego (DNA, *deoxyribonucleic acid*) i przyspieszając karcynogenezę, natomiast UVA penetruje do skóry właściwej, gdzie wywołuje uszkodzenia włókien kolagenowych i elastynowych, prowadząc do powstawania zmarszczek, utraty elastyczności i zmian pigmentacyjnych. Promieniowanie UV generuje także wolne rodniki, które nasilają stres oksydacyjny i degradację macierzy pozakomórkowej (ECM, *extracellular matrix*). Zmniejszone mikrokążenie skóry oraz obniżona ak-

tywność gruczołów łojowych prowadzą do nasilenia suchości skóry. Jednocześnie postępujący zanik podskórnej tkanki tłuszczowej przyczynia się do pogłębiania fałdów skórnych, gdyż skóra traci podparcie w obszarach, w których była wcześniej stabilizowana. Zmniejszone mikrokrążenie i aktywność gruczołów łojowych wpływa na większą suchość skóry, a zanik podskórnej tkanki tłuszczowej powoduje dalsze uwydatnienie fałdów skórnych. Skóra staje się wiotka i pozbawiona mocnego rusztowania, opada oraz ma wyraźniej zarysowane bruzdy i fałdy. W wyniku starzenia się, keratynocyty bazalne w naskórku wykazują zmniejszoną proliferację, co skutkuje utratą grubości warstwy naskórkowej i upośledzeniem funkcji barierowej skóry. Chronostarzenie prowadzi także do zmian w aktywności i zmniejszenia liczby melanocytów, co przyczynia się do nierównomiernej pigmentacji. W skórze właściwej obserwuje się zmniejszenie zawartości kolagenu, co prowadzi do utraty elastyczności i jędrności skóry. Włókna elastyny również ulegają uszkodzeniu, stają się sztywne i fragmentaryczne co prowadzi do tworzenia głębokich zmarszczek i bruzd skórnych. Z wiekiem dochodzi także do zmniejszenia liczby fibroblastów oraz ich aktywności metabolicznej, co ogranicza zdolność skóry do regeneracji i syntezy nowych składników macierzy pozakomórkowej (ECM, *extracellular matrix*). Zmniejsza się również zawartość glikozoaminoglikanów, w tym kwasu hialuronowego (HA, *hyaluronic acid*) [1-3].

Zawartość kwasu hialuronowego w młodej skórze jest wystarczająca, aby zapewnić jej sprężystość i brak zmarszczek, niestety z wiekiem jego ilość maleje. Spadek ilości HA w skórze przy jednoczesnym zmniejszeniu się ilości tkanki tłuszczowej, kolagenu i elastyny, prowadzi do zmniejszenia grubości i gładkości skóry, utraty nawilżenia i elastyczności oraz pojawienia się zmarszczek i linii mimicznych [4, 5]. Kwas hialuronowy to naturalnie występujący polisacharyd, który znajduje się w macierzy zewnątrzkomórkowej w różnych tkankach organizmu, w tym skóry właściwej, która zawiera 50% HA z całego ciała. Związek ten przyciąga i wiąże wodę w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, wpływając w ten sposób na objętość skóry właściwej i jej sprężystość. Utrzymanie odpowiedniego poziomu nawilżenia jest kluczowe dla elastyczności, jędrności i gładkości skóry. Nawilżenie prowadzi również do zwiększenia grubości skóry, spowolnienia procesu powstawania zmarszczek i poprawy głębokich linii już rozwiniętych zmarszczek. Zatrzymanie wilgoci przez HA poprawia też turgor komórek, napięcie tkanek i procesy fizjologiczne w macierzy zewnątrzkomórkowej skóry. Będąc częścią macierzy zewnątrzkomórkowej keratynocytów podstawnych, odgrywa też ważną rolę w naskórku – pomaga w „wymiataniu” wolnych rodników oraz proliferacji i migracji keratynocytów, co jest niezbędne do prawidłowego funkcjonowania naskórka [1-3, 6, 7]. Kwas hialuronowy wspiera gojenie ran i naprawę tkanek, odgrywając istotną rolę na każdym etapie procesu regeneracji. W początkowej fazie działa jako media-

tor procesu zapalnego przyciągając komórki odpornościowe i zapewniając wilgotne środowisko. W późniejszych etapach gojenia HA wspiera proliferację, migrację i różnicowanie komórek ECM oraz przyczynia się do odbudowy nowej tkanki [8-10]. Proces starzenia się skóry jest wynikiem wieloczynnikowych zmian zachodzących na poziomie komórkowym i tkankowym. Zrozumienie tych mechanizmów jest kluczowe dla opracowywania skutecznych strategii terapeutycznych mających na celu spowolnienie procesu starzenia, poprawę funkcji oraz estetyki starzejącej się skóry.

Konsekwencją osłabienia procesów regeneracji skóry mogą być nie tylko widoczne oznaki pogorszenia jej kondycji, wyglądu, elastyczności czy nawilżenia, ale także zakłócenia dotyczące jej podstawowych funkcji. Zmiany te można cofnąć poprzez dostarczenie skórze brakujących składników. Jedną z najpopularniejszych metod niwelowania oznak starzenia i zmęczenia skóry jest mezoterapia i inne zabiegi, które opierają się na nakłuwaniu skóry twarzy i wprowadzaniu do niej substancji aktywnych. Nakłuwanie cienką igłą stymuluje skórę do odbudowy i gojenia w odpowiedzi na mikro-uszkodzenia, a jednocześnie umożliwia wnikanie substancji aktywnych w głębsze warstwy skóry, zapewniając jej intensywne odżywienie. Sam zabieg stanowi jedynie początek procesu regeneracji – iniekcje substancji aktywnych uruchamiają etap wzmożonej syntezy kolagenu i elastyny, który utrzymuje się przez kilka kolejnych tygodni [11, 12].

Działanie HA w skórze zależy od jego masy cząsteczkowej (MW, *molecular weight*). Kwas hialuronowy o niskiej MW stymuluje produkcję kolagenu i elastyny, a także intensywnie nawilża, przyciągając wodę do tkanek. HA o średniej masie cząsteczkowej działa głównie w naskórku i warstwie brodawkowej skóry właściwej wspierając barierę ochronną skóry, natomiast HA o wysokiej MW intensywnie nawilża powierzchnię skóry, chroni ją przed szkodliwym wpływem czynników zewnętrznych, wygładza ją, poprawiając jej wygląd [13]. Ze względu na szerokie spektrum działania w obrębie skóry, kwas hialuronowy należy do najczęściej stosowanych składników aktywnych w terapiach iniekcyjnych. Uzupełnianie skóry w HA poprzez iniekcje śródskórne pomaga przeciwdziałać efektom starzenia – związek ten intensywnie nawilża, poprawia elastyczność oraz wzmacnia barierę hydrolipidową skóry, co chroni przed utratą wilgoci oraz szkodliwymi czynnikami środowiskowymi [6]. W zabiegach *anti-aging*, rewitalizujących i odżywiających powinien być wykorzystywany nieusieciowany kwas hialuronowy, ponieważ jego główną funkcją jest zatrzymanie wody i poprawa w ten sposób jędrności i elastyczności skóry. Ze względu na ograniczoną liczbę publikacji dotyczących działania kwasu hialuronowego nieusieciowanego, w opisanym badaniu podjęto próbę oceny skuteczności terapii z jego zastosowaniem – ze szczególnym uwzględnieniem wpływu na grubość skóry oraz znaczenia wybranej metody iniekcji dla efektywności całej procedury.

CEL

Celem badania była ocena skuteczności terapii z wykorzystaniem iniekcji dwóch preparatów kwasu hialuronowego o wysokiej masie cząsteczkowej oraz analiza ich wpływu na grubość i właściwości skóry z oznakami starzenia u czterech kobiet w wieku 35-46 lat.

MATERIAŁ I METODY

Badanie obserwacyjne przeprowadzono zgodnie z Dobrą Praktyką Klinikzną (GCP, *Good Clinical Practice*), ISO 1415 i zasadami Deklaracji Helsińskiej. Iniekcje kwasu hialuronowego, choć nie należą do bardzo inwazyjnych zabiegów, niosą ze sobą pewne ryzyko powikłań zdrowotnych, dlatego przed wykonaniem procedury zabiegowej uczestniczki badania otrzymały niezbędne informacje o planowanym badaniu, a także uzyskano od nich pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu. Do badania włączono 4 kobiety w wieku 35-46 lat z suchą, wiotką skórą, z objawami starzenia. Kwalifikowalność została ustalona na podstawie badania fizykalnego i potwierdzenia wszystkich kryteriów włączenia/wyłączenia.

Ocenie poddano dwa preparaty zawierające kwas hialuronowy o wysokiej masie cząsteczkowej, podawane w postaci wielokrotnych iniekcji śródskórnych w celu zwiększania grubości skóry. W badaniu wykorzystano wyroby medyczne klasy III – preparaty nieusieciowanego hialuronianu sodu o stężeniu odpowiednio 1,6% (preparat 1) i 2,2% (preparat 2). Hialuronian sodu zastosowany w produktach był pochodzenia niezwierzęcego, pozyskiwany na drodze fermentacji mikrobiologicznej. Produkty dostarczane są w blistrze, w formie sterylnych, napełnionych ampulko-strzykawek o pojemności 2 ml. Wyrób jest przeznaczony do iniekcji w średniogłębokie i głębokie warstwy skóry właściwej, stosowanych w zabiegach odmładzających w przebiegu fizjologicznego starzenia się oraz w procesach naprawy tkanki skórnej.

PRZEBIEG BADANIA

Podczas pierwszej wizyty (W1) uczestniczka zapoznawała się z informacjami o badaniu, a następnie podpisywała świadomą zgodę oraz wymagane dokumenty. Badacz przeprowadzał wywiad medyczny, ocenę stanu skóry twarzy uczestniczki i dokonywał oceny kryteriów włączenia/wyłączenia. Uczestniczki włączone do badania były przypisywane do jednej z grup: A – multipunktowa metoda iniekcji z zastosowaniem igły 30G, B – wachlarzowa technika iniekcji z zastosowaniem kaniuli 22G. W opisywanym badaniu jako cel pierwszorzędowy wybrano ocenę opartą na wynikach pomiaru ultrasonograficznego (USG, *ultrasonography*) skóry właściwej, dlatego przed iniekcją badacz wykonywał pomiar USG skóry twarzy uczestniczki oraz dokumentację fotograficzną, a uczestniczka oceniała stan swojej skóry wypełniając kwestionariusz.

Jeżeli badacz nie stwierdzał przeciwwskazań, przeprowadzany był pierwszy zabieg iniekcji badanego preparatu za pomocą określonej metody podania wyrobu. Po iniekcji uczestniczka i badacz oceniali efekty uboczne w miejscu wstrzyknięcia. Kolejne wizyty (W2-W7) odbywały się wg schematu zamieszczonego w tabeli 1.

METODY OCENY

Ocenę stanu skóry twarzy przygotowano na podstawie wyników kwestionariusza uczestnika. Ocena ta obejmowała: nawilżenie, elastyczność, jędrność, widoczność zmarszczek oraz koloryt, parametry te były oceniane subiektywnie przez uczestniczki przy użyciu 10-stopniowej skali. Na podstawie wyników ankiet porównano stan skóry po zabiegach iniekcji wyrobu badanego w stosunku do początkowego stanu skóry przed terapią. Pomiary USG wykonywano dzięki specjalnej głowicy o wysokiej częstotliwości, która umożliwia dokładne zobrazowanie skóry i przekrój przez jej warstwy. Pomiary wykonywano w dwóch wstępnie określonych obszarach – na prawym policzku i na czole jako miejscu kontrolnym. Bezpośrednio po zabiegu inieekcyjnym za pomocą USG oceniono oznaki nawodnienia

Tabela 1 Przebieg badania według działań podejmowanych podczas kolejnych wizyt

Aktywności	W1	W2 (7 dni od W1)	W3 (14 dni od W1)	W4 (21 dni od W1)	W5 (28 dni od W1)	W6 (35 dni od W1)	W7 (56 dni od W1)
Formularz świadomej zgody	x						
Wywiad lekarski i ocena stanu skóry	x	x	x	x	x	x	x
Ocena kryteriów włączenia/wyłączenia	x						
Randomizacja	x						
Badanie USG skóry	x	x	x	x	x	x	x
Dokumentacja fotograficzna	x	x	x	x	x	x	x
Kwestionariusz uczestnika	x	x	x	x	x	x	x
Iniekcja badanego wyrobu	x		x		x		
Ocena działań niepożądanych	x	x	x	x	x	x	x

Źródło: Opracowanie własne

Tabela 2 Opis uczestniczek badania

Uczestniczka	Wiek	Obraz kliniczny skóry	Stężenie HA w produkcie	Metoda iniekcji
Uczestniczka 1	46	Oznaki utraty jędrności i gładkości skóry, widoczne zmarszczki i rozszerzone pory	1,6%	Multipunktowa metoda iniekcji z zastosowaniem igły
Uczestniczka 2	38	Oznaki utraty nawilżenia skóry, widoczne zmarszczki mimiczne	2,2%	Wachlarzowa technika iniekcji z zastosowaniem kaniuli
Uczestniczka 3	38	Oznaki utraty jędrności, elastyczności i nawilżenia skóry, widoczne zmarszczki mimiczne i pory, nierównomierny koloryt	2,2%	Multipunktowa metoda iniekcji z zastosowaniem igły
Uczestniczka 4	35	Oznaki utraty elastyczności i gładkości, nierównomierny koloryt	1,6%	Wachlarzowa technika iniekcji z zastosowaniem kaniuli

Źródło: Opracowanie własne

skóry właściwej, wraz z obecnością wstrzykniętego produktu, zgodnie z różną echogenicznością tkanek. Po iniekcjach wyrobu badanego uczestniczka oceniała ból w miejscu wstrzyknięcia, korzystając z numerycznej skali (NRS, *numerical rating scale*). Skala ta opiera się na subiektywnej ocenie nasilenia bólu i zawiera 11 stopni – od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, natomiast 10 najgorszy wyobrażalny ból. W trakcie całego badania badacz zobowiązany był także do monitorowania wystąpienia wszelkich zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse event*). Na ostatniej wizycie przeprowadzono ankietę satysfakcji uczestniczek, aby ocenić ich zadowolenie z zabiegów pod kątem wypełnienia i wygładzenia zmarszczek, poprawy konturów twarzy czy trwałości efektu po kuracji. Badanie było badaniem pilotażowym, wzięły w nim udział cztery uczestniczki (tabela 2), które ukończyły pełny cykl trzech iniekcji badanego wyrobu. W związku z małą liczbą uczestniczek do opisu wyników zastosowano opis przypadków.

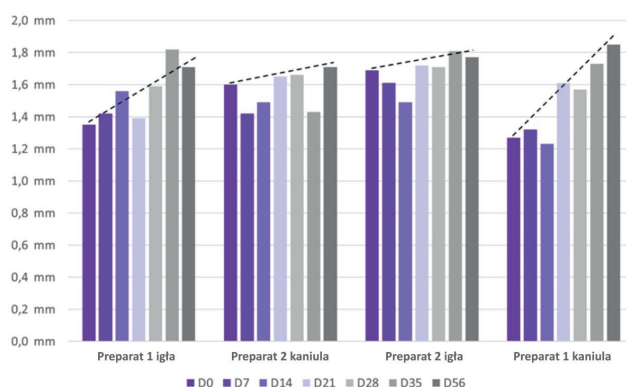
WYNIKI

Po serii zabiegów z zastosowaniem nieusieczowanego kwasu hialuronowego uczestniczki badania wskazały w ankietach wyraźną poprawę kondycji skóry twarzy. Najbardziej zauważalne korzyści obejmowały lepsze nawilżenie, elastyczność i jędrność skóry. U uczestniczek 1, 3 i 4 odnotowano poprawę o 5-6 punktów w 10-stopniowej skali. Efekty dostrzegalne były już tydzień po pierwszym zabiegu (u uczestniczek 2 i 3) jednak stopień poprawy ocenianych parametrów można określić jako lekki. Po kolejnych iniekcjach, w zależności od przypadku, wielkość poprawy była bardziej lub mniej zauważalna, co dowodzi, że na efekt zabiegu ma wpływ wiele czynników, takich jak wiek i kondycja skóry, pielęgnacja pozabiegowa czy styl życia. Wyniki uzyskane z badanych czterech przypadków wskazują, że polepszenie ocenianych cech skóry było bardziej znaczące u uczestniczek, które przeszły terapię produktem o stężeniu 1,6% hialuronianu sodu. Jednak może to być związane z tym, że wyjściowa grubość skóry tych uczestniczek była wyraźnie niższa (1,35 mm i 1,27 mm) niż u uczestniczek, które były w grupie iniekcji preparatem o stężeniu 2,2% (1,60 mm i 1,69 mm). Uczestniczka 3 i 4 oceniły także, że zyskały również

znaczącą poprawę kolorytu i równomierności w zabarwieniu skóry twarzy. Wszystkie uczestniczki obserwowały polepszenie szczególnie tych cech skóry, które oceniały jako niezadowalające przed rozpoczęciem badania, dlatego poziom ich satysfakcji uległ znaczącej poprawie. Wzrost ocen dla obserwowanych cech skóry powiększał się po kolejnych iniekcjach, ale nie dostrzeżono korelacji tych efektów ze sposobem aplikacji badanego preparatu. U wszystkich uczestniczek obserwowane efekty iniekcji były trwałe i utrzymywały się co najmniej przez miesiąc po zakończeniu terapii.

Subiektywne oceny uczestniczek znalazły odzwierciedlenie w wynikach pomiarów grubości skóry mierzonej na prawym policzku, zawsze w tym samym miejscu. Podobnie jak w przypadku wyników ankiet, najwyższy wzrost można było obserwować u uczestniczek u których skóra była cieńsza przed rozpoczęciem terapii (rys. 1).

U uczestniczki 1 średni wzrost grubości skóry wynosił 0,23 mm, co stanowiło wzrost o 17% względem wartości początkowej (fot. 1), u uczestniczki 4 średni wzrost wynosił 0,28 mm, co stanowi wzrost o 22%. Nie zaobserwowano, aby sposób wykonania iniekcji wpływał na wzrost grubości skóry na policzku. W wynikach pomiarów USG można za to dostrzec, że efekt zwiększenia grubości skóry powiększał się po kolejnych zabiegach iniekcyjnych (tabela 3).



Rys. 1 Zmiana grubości skóry na prawym policzku u każdej uczestniczki, mierzona z pomocą aparatu USG Źródło: Opracowanie własne

Tabela 3 Wyniki pomiarów grubości skóry na policzku [mm], przeliczone jako procentowy przyrost względem wartości początkowej

Uczestniczka	W1	W2	%	W3	%	W4	%	W5	%	W6	%	W7	%
Uczestniczka 1	1,35	1,42	105	1,56	116	1,39	103	1,59	118	1,82	135	1,71	127
Uczestniczka 2	1,60	1,42	89	1,49	93	1,65	103	1,66	104	1,43	89	1,71	107
Uczestniczka 3	1,69	1,61	95	1,49	88	1,72	102	1,71	101	1,81	107	1,77	105
Uczestniczka 4	1,27	1,32	104	1,23	97	1,61	127	1,57	124	1,73	136	1,85	146

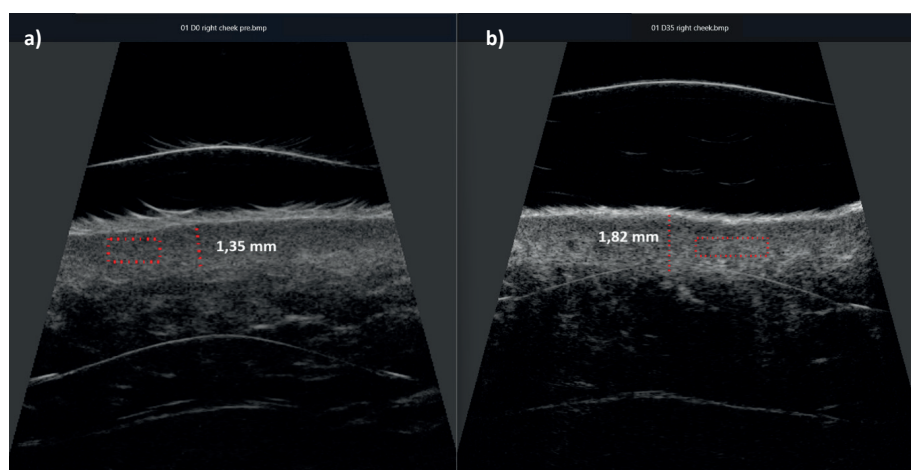
Źródło: Opracowanie własne

Uwzględniając wszystkie cztery przypadki, po pierwszej iniekcji odnotowano niewielki spadek średniej grubości skóry. Natomiast tydzień i dwa tygodnie po drugiej iniekcji zaobserwowano już wzrost do odpowiednio 109% i 112% w porównaniu z wartością początkową. Tydzień i miesiąc po trzeciej iniekcji badanych preparatów wzrost wynosił odpowiednio 117% i 121%, co wyraźnie potwierdza addytywny efekt pogrubienia skóry po kolejnych zabiegach.

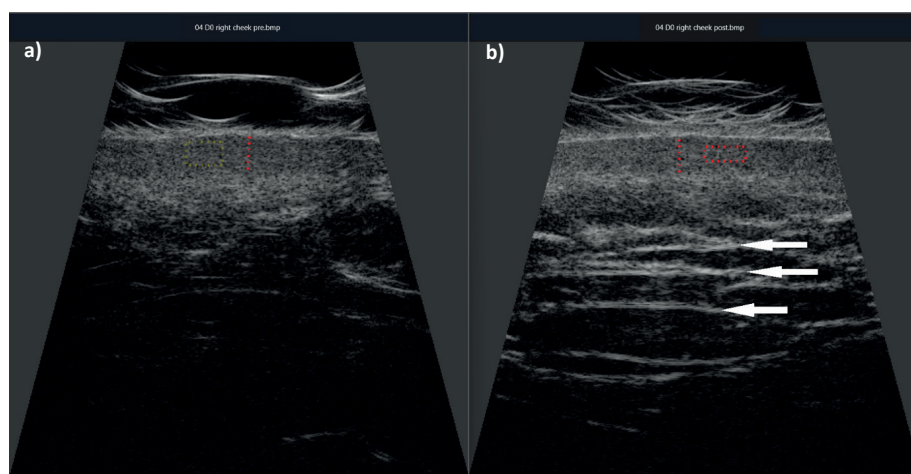
U wszystkich uczestniczek w obrazie ultrasonograficznym skóry policzka, tydzień po pierwszej iniekcji preparatu, widocz-

ny był duży spadek echogeniczności względem wartości początkowej, co może świadczyć o znacznym wzmocnieniu skóry właściwej. Na obrazie USG wykonanym bezpośrednio po iniekcji można dostrzec jasne pasma depozytu kwasu hialuronowego, które, jak wynika z przedstawionego obrazowania, mogły w niektórych miejscach częściowo dostawać się także do tkanki podskórnej z powodu podawania stosunkowo dużej ilości preparatu na jeden punkt tzn. 0,2 ml (fot. 2).

Dwa tygodnie po pierwszym zabiegu, w tych samych wybranych punktach, odnotowano zwiększoną echogeniczność



Fot. 1 Uczestniczka 1. Obraz USG wykonany ultrasonografem DermaMed, sonda 48 MHz: a) przed rozpoczęciem terapii, b) po serii trzech iniekcji na wizycie W6 Źródło: Archiwum własne



Fot. 2 Uczestniczka 1. Obraz USG wykonany ultrasonografem DermaMed, sonda 48 MHz: a) przed iniekcją, b) bezpośrednio po iniekcji. Widać na nich, że depozyty mogły w niektórych miejscach częściowo dostawać się do tkanki podskórnej Źródło: Archiwum własne

względem wartości początkowej, ale ten efekt był widoczny tylko u uczestniczek, których skóra przed rozpoczęciem terapii charakteryzowała małą grubością. Po 2-krotnych i 3-krotnych iniekcjach obserwowano już dużo większy wzrost echogeniczności tydzień po iniekcji, średnio o 32%, co może świadczyć o zwiększeniu gęstości skóry przy jednoczesnym zwiększeniu grubości skóry. Efekt ten spadał po dwóch i czterech tygodniach po iniekcji, jednak we wszystkich przypadkach można zauważyć i tak wyższą echogeniczność w stosunku do obrazu wyjściowego przed zastosowaniem iniekcji, co może świadczyć o tym, że gęstość obrazowanych warstw skóry była nadal większa niż przed rozpoczęciem terapii.

Żadna z uczestniczek nie wyraziła negatywnej opinii na temat przebiegu zabiegu, jego skuteczności, nie zostały także zgłoszone żadne efekty niepożądane. Miejscowa tolerancja na oba produkty była bardzo dobra z osobniczą oceną w zakresie bólu podczas iniekcji. Uczestniczka 2 oceniła ból na niski, uczestniczka 3 i 4 na średni (2-5 punktów w 11-stopniowej skali NRS). Uczestniczka 1 oceniła, że ból ten powiększał się przy kolejnych iniekcjach, w zakresie od 3 do 9 punktów. Uczestniczka ta określiła odczuwanie bólu bardziej jako uczucie silnego rozpierania, co prawdopodobnie było związane z faktem znacznego wzrastania po kolejnych iniekcjach gęstości jej skóry, co spowodowało większy opór podczas wprowadzania lepkiego kwasu hialuronowego. Nie dostrzeżono zależności bólu po zabiegu od sposobu iniekcji lub rodzaju wyrobu badanego. Na pytania o ocenę efektów zakończonej terapii wszystkie uczestniczki wskazały: co najmniej zadowalający efekt wypełnienia i wygładzenia zmarszczek, naturalność efektu, poprawę konturów, redukcję widoczności zmarszczek dynamicznych oraz zadowalającą trwałość tych efektów. Wszystkie uczestniczki wyraziły także chęć polecenia innym osobom zabiegu z użyciem kwasu hialuronowego jako skutecznego sposobu poprawiającego wygląd skóry twarzy z oznakami zmęczenia i starzenia.

Autorzy badania są świadomi, że przeprowadzone badanie ma swoje ograniczenia. Wyniki badania powinny być potwierdzone w wysokiej jakości badaniach randomizowanych, na większej próbie badanej, obejmującej także grupę kontrolną. Czas obserwacji uczestniczek wynosił tylko 8 tygodni, co jest wystarczające do oceny średnioterminowych korzyści i ryzyka badanego produktu, jednak w przyszłości warto przeprowadzić długoterminowe badanie trwające do 6 miesięcy. Ponadto opisane badanie jest jedynie pilotażem obserwacyjnym, a jego wyniki przedstawiono jako studium przypadków. Aby wyciągnąć szczegółowe wnioski należałoby zwiększyć liczbę badanych osób do wielkości próby pozwalającej uzyskać istotność statystyczną ocenianych parametrów. Pomimo wskazanych ograniczeń, autorzy są przekonani, że zaprezentowane wyniki mogą dostarczyć istotnych informacji na temat zastosowania iniekcji kwasu hialuronowego w zmniejszaniu oznak starzenia się skóry twarzy.

DYSKUSJA

Związane z wiekiem pogorszenie właściwości lepkością skóry jest najbardziej widoczne po 50. roku życia, ale niewystarczające nawilżenie jest powszechniejsze w młodszych grupach wiekowych [1]. Ze względu na duże znaczenie społeczne problemu starzenia się skóry w ostatnich latach intensywnie rozwija się nowoczesne metody spowalniania tego procesu. Iniekcje kwasu hialuronowego są stosowane coraz częściej w celu odmładzania i poprawy jakości skóry. Metoda ta polega na wielokrotnych i mikrodawkowych wstrzyknięciach produktów odżywczych do powierzchniowych warstw skóry właściwej, w celu zwiększenia aktywności komórek, syntezy składników ECM i poprawy nawilżenia. Ze względu na swoje wyjątkowe właściwości w regeneracji tkanek, iniekcyjny kwas hialuronowy jest jednym z najpopularniejszych produktów do odmładzania skóry za pomocą tej techniki [4]. W literaturze dostępnych jest stosunkowo niewiele badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo śródskórnych iniekcji nieusieciowanego kwasu hialuronowego. W jednym z takich badań 55 kobiet z oznakami starzenia się skóry otrzymało w sposób ślepy śródskórne mikroiniekcje w jeden policzek i roztwór fizjologiczny soli fizjologicznej w drugi. Iniekcje odbyły się w trzech, comiesięcznych sesjach. Grubość skóry właściwej i elastyczność znacznie wzrosły po iniekcjach HA, poprawił się także blask cery w porównaniu z kontrolną drugą połową twarzy. W badaniu wykazano, że zastosowana terapia może przywrócić skórze elastyczność, jędrność, nawilżenie i zwiększyć splątanie włókien kolagenowych, przywracając w ten sposób właściwości mechaniczne podobne do młodej skóry [4]. W innym badaniu udział wzięło 100 uczestników w wieku od 40 do 70 lat, z wyraźnymi oznakami przedwczesnego starzenia się twarzy. Uczestnikom aplikowano preparat nieusieciowanego kwasu hialuronowego o stężeniu 1,6% lub 2%, w 3 sesjach iniekcji, w odstępach miesięcznych. W obu grupach zaobserwowano poprawę jędrności, elastyczności i blasku skóry oraz redukcję fałd i zmarszczek w leczonych obszarach. Wyższe stężenie roztworu HA przedłużało efekt rewitalizacji skóry, a także zwiększało efekt wypełnienia. Produkty były dobrze tolerowane i nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych [14]. W innym badaniu wykazano także istotnie niższą transepidermalną utratę wody (TEWL, *transepidermal water loss*), lepszą teksturę skóry twarzy, zmniejszenie porów i poprawę wyglądu zmarszczek w porównaniu do wartości wyjściowych w wyniku terapii natywnym HA [15].

Autorzy badania potwierdzili opisane w cytowanych publikacjach efekty w postaci polepszenia nawilżenia, elastyczności i jędrności skóry uzyskane po użyciu produktów zawierających kwas hialuronowy. Uczestniczki badania uznały, że terapia przyniosła wyraźne polepszenie stanu skóry twarzy. Oceny dla analizowanych cech skóry wzrastały po kolejnych iniekcjach. Obserwowane efekty iniekcji były trwałe i utrzymywały się co najmniej przez miesiąc po zakończeniu terapii. Najbardziej dostrzegalne przez uczestniczki były efekty

w postaci polepszenia nawilżenia, elastyczności i jędrności skóry, co jest przewidywalnym efektem zastosowanych preparatów, gdyż zawierają one kwas hialuronowy nieusieciovany/natywny, którego główną rolą jest zatrzymanie wody w skórze, poprawiając w ten sposób jej napięcie. W zależności od przypadku, efekty były bardziej lub mniej zauważalne, co dowodzi, że na efekty zabiegu ma wpływ wiele czynników: osobnicza zdolność skóry do regeneracji, wyjściowa (początkowa) grubość i stan skóry, domowa pielęgnacja pozabiegowa, wiek i styl życia. Uzyskane wyniki zdają się wskazywać na lepsze działanie produktu o stężeniu 1,6% hialuronianu sodu, jednak bardziej prawdopodobne jest to, że efekty były bardziej widoczne u uczestniczek, których wyjściowa grubość skóry była wyraźnie niższa. Autorzy zauważają jednak, że w wynikach badania niewielka liczba uczestniczek ograniczyła możliwość osiągnięcia istotności statystycznej oraz sformułowania bardziej szczegółowych wniosków.

W kilku opublikowanych badaniach można też znaleźć opis wpływu iniekcji śródskórnych kwasu hialuronowego na grubość i gęstość skóry [16, 17]. W jednym z nich wykazano, że w wyniku zastosowania nieusieciovanego HA uzyskano pogrubienie skóry właściwej, a także efekty odmładzające potwierdzone przez samoocenę uczestników [16]. Wykazano co prawda, że naskórek stał się cieńszy, ale wykazywał bardziej wyraźny efekt blasku z widoczną poprawą jędrności skóry [16]. W innym badaniu, w którym kobiety otrzymywały 3 iniekcje HA w odstępach dwutygodniowych, wykazano, że elastyczność skóry wzrosła, a szorstkość powierzchni uległa zmniejszeniu [17]. Wyniki ultrasonografii o wysokiej częstotliwości wykazały wzrost grubości skóry, podczas gdy gęstość skóry zmniejszyła się w trakcie terapii i nieznacznie wzrosła od wartości początkowej po 5 miesiącach od ostatniego zabiegu [17]. W innym badaniu wykazano, że wielokrotne iniekcje nieusieciovanego HA zmniejszyły głębokość zmarszczek typu „kurze łapki” i zmarszczek na policzkach [6]. Obserwowano także zwiększenie blasku, nawilżenia, a także jędrności skóry. Zastosowany produkt znacznie poprawił aspekt estetyczny u 82% badanych, podczas gdy nie stwierdzono żadnej poprawy po stronie twarzy potraktowanej solą fizjologiczną. Autorzy stwierdzili, że iniekcje na bazie natywnego HA mogą trwale przywrócić skórze elastyczność, zwiększyć splątanie włókien kolagenowych i mechaniczne zachowanie młodszej skóry, efekt ten był połączony z utrzymującym się wzrostem grubości skóry właściwej, które było nadal znaczące trzy miesiące po terapii iniekcyjnej. Autorzy założyli, że w przeciwieństwie do strony twarzy, na której zastosowano sól fizjologiczną, iniekcje HA wtórnie indukowały syntezę elastyny i kolagenu, co może być również odpowiedzialne za przedłużone utrzymywanie się efektów terapii. Nowo utworzone włókna mogą być bardziej elastyczne, a ich większa liczba i splątanie mogą wzmacniać skórę właściwą [6]. Głównym celem pracy była ocena i porównanie skuteczności iniekcji preparatów zawierających nieusieciovany (natywny) hialuronianu

sodu o stężeniach 1,6% i 2,2% w zwiększaniu grubości skóry. Znaczący wpływ terapii na elastyczność skóry został wykazany z utrzymującym się wzrostem grubości skóry właściwej 4 tygodnie po ostatniej sesji iniekcji. Największy przyrost obserwowano u uczestniczek, które przed rozpoczęciem terapii miały najniższą wyjściową grubość skóry. Pomiary USG wykazały również, że każda kolejna iniekcja stopniowo nasilała efekt zwiększenia grubości skóry. Podczas gdy po pierwszym zabiegu średnia grubość skóry nieznacznie zmniejszyła się, to tydzień i dwa tygodnie po drugiej iniekcji obserwowano już średni wzrost do odpowiednio 109% i 112% względem wartości początkowej. Tydzień i miesiąc po trzeciej iniekcji badanych preparatów wzrost wynosił odpowiednio 117% i 121%. Ponieważ pogrubienie skóry właściwej i efekty odmładzające były obserwowane nawet 4 tygodnie po iniekcji czyli po całkowitym rozkładzie egzogenego HA, można domniemać, że kwas hialuronowy, nawet w postaci nieusieciovanej, działa jak sygnał biologiczny aktywujący fibroblasty, co wtórnie indukowało syntezę składników skóry właściwej i mogło przyczynić się do obserwowanego wzrostu grubości skóry właściwej i utrzymywanie się tego efektu.

Efekt ten wykazano w innym badaniu, w którym postawiono hipotezę, że iniekcje kwasu hialuronowego (w tym przypadku usieciovanego) faktycznie rozciągają skórę właściwą, a w konsekwencji fibroblasty reagują na to rozciąganie produkując więcej kolagenu i mniej metaloproteiny macierzy (MMP, *matrix metalloproteinases*) [18].

Zastosowanie napięcia mechanicznego do macierzy zewnątrzkomórkowej skóry właściwej może dodatkowo stymulować produkcję kolagenu, ale wzrost grubości skóry właściwej obserwowany w przeprowadzonym badaniu może być spowodowany także tym, że dopiero w wyniku kilkukrotnych iniekcji skóra odzyskała optymalny poziom nawodnienia, a przebudowa nowej struktury odbywała się w sposób stopniowy. Iniekcje same w sobie wywołują mikrouszkodzenia, które stymulują procesy regeneracyjne, w tym produkcję kolagenu i elastyny w ramach naturalnej reakcji skóry na uraz. Efekty takiej regeneracji rozwijają się w ciągu tygodni lub miesięcy.

W wielu opisanych badaniach podkreślano korelację pomiędzy grubością skóry a bezwzględными parametrami biomechanicznymi skóry, zalecając normalizację pomiarów grubości skóry poprzez ocenę ultrasonograficzną. Z tego powodu w niniejszym badaniu jako cel pierwszorzędowy wybrano ocenę opartą na wynikach pomiaru USG skóry właściwej. W jednej z publikacji postawiono hipotezę, że grubość warstwy powierzchniowej skóry i jej zachowanie biomechaniczne może być związane z gęstością macierzy zewnątrzkomórkowej [16]. Z dostępnych informacji wynika, że w badaniach USG skóry silniejsze odbicie ultradźwięków oznacza wyższą echogeniczność danej warstwy. W obrazie USG jeśli tkanka jest bardziej hydrofilowa i ma wysoką zawartość płynu, jej obraz ultrasonograficzny ma ciemniejszy odcień, gdy

tkanka jest z małą ilością płynu, jej obraz ultrasonograficzny jest jaśniejszy [16, 19]. W niniejszym badaniu, w obrazie USG skóry policzka tydzień po pierwszej iniekcji badanych preparatów widoczny był duży spadek echogeniczności względem wartości początkowej, co może świadczyć o znacznym wzroście uwodnienia skóry właściwej. Wzrost echogeniczności był natomiast obserwowany po 2-krotnych i 3-krotnych iniekcjach, co może świadczyć o zwiększeniu gęstości skóry przy jednoczesnym zwiększeniu grubości skóry. Efekt ten nieznacznie zmniejszał się po dwóch i czterech tygodniach po iniekcji, jednak we wszystkich przypadkach można zauważyć i tak wyższą echogeniczność w stosunku do obrazu wyjściowego przed terapią, co może świadczyć o tym, że gęstość obrazowanych warstw skóry była nadal większa niż przed terapią. Uzyskane wyniki mogą więc świadczyć o tym, że śródskórne wstrzyknięcia bardzo higroskopijnego kwasu hialuronowego początkowo doprowadziły do ultradźwiękowych oznak rehydratacji warstw skóry, a następnie do zwiększenia grubości i gęstości skóry właściwej.

WNIOSKI I PODSUMOWANIE

Współcześnie proces starzenia się skóry twarzy wywiera istotny wpływ społeczny. Iniekcje śródskórne z zastosowaniem preparatów nieusieciowanego kwasu hialuronowego są jednymi z najczęściej stosowanych terapii do odmładzania i poprawy jakości skóry. To pilotażowe badanie obserwacyjne wykazało skuteczność i tolerancję preparatów zawierających nieusieciowany (natywny) kwas hialuronowy w zwiększaniu grubości oraz nawilżenia, jędrności i elastyczności skóry twarzy. Biorąc pod uwagę szybkie efekty, ograniczony profil działań niepożądanych i zadowolenie uczestniczek z terapii, iniekcje zastosowanych produktów mogą być dobrą propozycją dla osób poszukujących małoinwazyjnych zabiegów polepszających kondycję skóry, poprzez zmianę jej gęstości i grubości. Wielokrotne iniekcje wykazały silniejszą poprawę jędrności skóry niż u uczestniczek po pojedynczym zabiegu. Uzyskane dane sugerują, że nieusieciowany kwas hialuronowy może mieć regeneracyjny wpływ na oznaki starzenia się skóry poprzez wspieranie syntezy kolagenu i elastyny. Iniekcje śródskórne są minimalnie inwazyjne, a preparaty HA mają dobry profil bezpieczeństwa, warto jednak wybierać produkty wysokiej jakości, wolne od zanieczyszczeń i odpowiednio przetworzone, aby uniknąć reakcji niepożądanych. Dzięki swoim właściwościom, kwas hialuronowy podawany śródskórnie pomaga utrzymać młody i zdrowy wygląd skóry, jednocześnie wspierając jej naturalne procesy regeneracyjne.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy pragną podziękować firmie Biovico z Gdyni za udostępnienie preparatów do przeprowadzenia obserwacji klinicznej opisanej w niniejszym artykule.

LITERATURA / REFERENCES

1. Goldie K, Kerscher M, Fabi SG, et al. Skin Quality – A Holistic 360° View: Consensus Results. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:643-654.
2. Uitto J. Connective tissue biochemistry of the aging dermis. Age-related alterations in collagen and elastin. *Dermatol Clin*. 1986;4(3):433-446.
3. Zimble MS, Kokoska MS, Thomas JR. Anatomy and pathophysiology of facial aging. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2001;9(2):179-187.
4. Ghersech I, Lotti T, Campanile G, et al. Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging. *Int J Dermatol*. 1994;33(2):119-122.
5. Baspeyras M, Rouvrais C, Liégard L, et al. Clinical and biometrological efficacy of a hyaluronic acid-based mesotherapy product: a randomised controlled study. *Arch Dermatol Res*. 2013;305(8):673-682.
6. Duteil L, Queille-Roussel C, Issa H, et al. The Effects of a Non-crossed-linked Hyaluronic Acid Gel on the Aging Signs of the Face versus Normal Saline: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Split-faced Study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2023;16(2):29-36.
7. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutraceutical effects. *Int J Biol Macromol*. 2018;120(Pt B):1682-1695.
8. Röck K, Fischer K, Fischer JW. Hyaluronan used for intradermal injections is incorporated into the pericellular matrix and promotes proliferation in human skin fibroblasts in vitro. *Dermatology*. 2010;221(3):219-228.
9. Turlier V, Delalleau A, Casas C, 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(3):187-194.
10. Chen WY, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen*. 1999;7(2):79-89.
11. Lacarrubba F, Tedeschi A, Nardone B, Micali G. Mesotherapy for skin rejuvenation: assessment of the subepidermal low-echogenic band by ultrasound evaluation with cross-sectional B-mode scanning. *Dermatol Ther*. 2008;21(Suppl 3):S1-S5.
12. Andre P. New trends in face rejuvenation by hyaluronic acid injections. *J Cosmet Dermatol*. 2008;7(4):251-258.
13. Muhammad P, Novianto E, Setyorini M, et al. Effectiveness of topical hyaluronic acid of different molecular weights in xerosis cutis treatment in elderly: a double-blind, randomized controlled trial. *Arch Dermatol Res*. 2024;316(6):329.
14. Dessy LA, Trignano E, Scuderi N. Randomized prospective study on the efficacy of a new revitalizing filler composed of hyaluronic acid (Wipeline). *G Ital Dermatol Venereol*. 2008;143(2):161-165.
15. Cheng HY, Chen YX, Wang MF, et al. Evaluation of changes in skin biophysical parameters and appearance after pneumatic injections of non-cross-linked hyaluronic acid in the face. *J Cosmet Laser Ther*. 2018;20(7-8):454-461.
16. Bezpalko L, Filipitskiy A. Clinical and Ultrasound Evaluation of Skin Quality After Subdermal Injection of Two Non-Crosslinked Hyaluronic Acid-Based Fillers. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:2175-2183.
17. Reuther T, Bayrhammer J, Kerscher M. Use of biophysical techniques to evaluate the physiologic effects of injected hyaluronic acid. *Hautarzt*. 2007;58(12):1046-1050.
18. Wang F, Garza LA, Kang S, et al. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin. *Arch Dermatol*. 2007;143(2):155-163.
19. Kleine-Börger L, Hofmann M, Kerscher M. Microinjections with hyaluronic acid in combination with glycerol: How do they influence biophysical viscoelastic skin properties? *Skin Res Technol*. 2022;28(4):633-642.

otrzymano / received: 03.04.2025 | poprawiono / corrected: 09.04.2025 | zaakceptowano / accepted: 13.05.2025