

## Осложнения контурной инъекционной пластики лица: мировой и российский опыт

© Е.И. КАРПОВА<sup>1</sup>, Н.Н. ПОТЕКАЕВ<sup>1</sup>, С.В. МУРАКОВ<sup>2</sup>, О.И. ДАНИЩУК<sup>2</sup>, О.М. ДЕМИНА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра кожных болезней и косметологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Академия последилового образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В течение последних 20 лет малоинвазивные методики эстетической медицины приобретают все большее распространение в России. Одной из наиболее популярных процедур является контурная инъекционная пластика при помощи филлеров. Внедрение новых технологий производства позволило существенно сократить частоту развития ряда нежелательных явлений, при этом рост числа процедур неизбежно приводит к тому, что врачам-косметологам приходится все чаще сталкиваться с различными осложнениями контурной инъекционной пластики. В данной статье авторы рассматривают возможные осложнения, связанные с данной процедурой, пути их диагностики, профилактики и лечения, а также личный опыт применения филлеров на основе гиалуроновой кислоты, как наиболее безопасных и эффективных из представленных на рынке средств эстетической коррекции.

**Ключевые слова:** контурная инъекционная пластика, филлеры, гиалуроновая кислота, Juvederm.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Карпова Е.И. — <https://orcid.org/0000-0003-0510-1022>

Потекаев Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>

Мураков С.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4330-2570>

Данищук О.И. — <https://orcid.org/0000-0002-0022-4923>

Демина О.М. — <https://orcid.org/0000-0001-9406-2787>

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Карпова Е.И., Потекаев Н.Н., Мураков С.В., Данищук О.И., Демина О.М. Осложнения контурной инъекционной пластики лица: мировой и российский опыт. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2019;4:54-75. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia201904154>

## Complications of dermal fillers injection in facial augmentation: international and Russian experience

© E.I. KARPOVA<sup>1</sup>, N.N. POTEKAEV<sup>1</sup>, S.V. MURAKOV<sup>2</sup>, O.I. DANISHCHUK<sup>2</sup>, O.M. DEMINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Academy of Postgraduate Education under Federal Scientific and Clinical Center of Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

### ABSTRACT

Beginning of new millennium was designated by expansion of non-invasive esthetic surgery in Russian region. Use of dermal fillers for facial augmentation is now recognized as one of the most popular procedures. Emerging production technologies led to declining rates of some dermal fillers use complications. Meanwhile growing rates of facial fillers use made doctors encounter more adverse reactions. Present article describes possible complications of facial augmentation with hyaluronic acid dermal fillers, ways of diagnostics, treatment and prevention. Authors also share their own experience in esthetic medicine and hyaluronic acid fillers use.

**Keywords:** facial augmentation, dermal fillers, hyaluronic acid, Juvederm.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Karpova E.I. — <https://orcid.org/0000-0003-0510-1022>

Potekaev N.N. — <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>

Murakov S.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4330-2570>

Danischuk O.I. — <https://orcid.org/0000-0002-0022-4923>

Demina O.M. — <https://orcid.org/0000-0001-9406-2787>

### TO CITE THIS ARTICLE:

Karpova EI, Potekaev NN, Murakov SV, Danischuk OI, Demina OM. Complications of dermal fillers injection in facial augmentation: international and Russian experience. *Journal of Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2019;4:54-75. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia201904154>

**Автор, ответственный за переписку:** Мураков С.В. — e-mail: stanislav@doctor.com

**Corresponding author:** Murakov S.V. — e-mail: stanislav@doctor.com

## Введение

Применение контурной инъекционной пластики с использованием филлеров различного состава на сегодняшний день является одним из наиболее частых малоинвазивных вмешательств в эстетической медицине, уступая место только применению ботулинического токсина. Основным материалом, используемым в настоящее время для указанных процедур, являются филлеры на основе гиалуроновой кислоты (ГК); их применение неуклонно растет в течение последних 20 лет. По статистике ASPS (American Society of Plastic Surgeons — Американская ассоциация пластических хирургов), частота использования филлеров на основе ГК с 2000 по 2014 г. увеличилась более чем в 2,5 раза<sup>1</sup>. Личные наблюдения авторов с 1998 по 2018 г. демонстрируют еще более впечатляющие тенденции: за 20 лет число процедур с использованием филлеров на основе ГК выросло с 193 в 1998 г. до 1027 в 2018 г., что составляет более чем пятикратное увеличение количества процедур контурной инъекционной пластики с применением гелей ГК (рис. 1).

История применения субстанций для контурной инъекционной пластики лица насчитывает около 130 лет. На заре современной эстетической медицины для процедур применялись парафин, жировые трансплантаты и силикон. Однако безопасность и эффективность подобных вмешательств не была удовлетворительной. Во второй половине прошлого века были разработаны первые филлеры на основе бычьего коллагена (Zyderm, Zyplast). В 90-е годы также были выпущены препараты на основе фибриллизованного тefлона, фибрина. Кроме того, в разное время выпускались на рынок другие производные коллагена, в том числе человеческого (выделенного из плаценты), а также биополимеры и комбинированные материалы. Разработаны и применяются филлеры на основе гидроксиапатита и полимеры молочной кислоты (Poly-L-Lactic Acid — PLLA). Однако ведущее место на рынке препаратов для контурной инъекционной пластики на сегодняшний день занимают субстанции рекомбинантной ГК различной модификации [1].

Распространению филлеров на основе ГК для контурной инъекционной пластики лица способствовал ряд факторов. Данные материалы сочетают ряд преимуществ, критически важных для контурной инъекционной пластики. Во-первых, синтетическая ГК обладает относительно низкой иммуногенностью. Во-вторых, несмотря на ограниченность научных данных о соотношении числа нежелательных явлений при использовании различных препа-

ратов, согласно экспертным оценкам, осложнения при применении филлеров на основе ГК встречаются реже. По этой причине в настоящее время на рынке США преобладают одобренные FDA (Food and Drug Administration — Федеральное управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) препараты на основе синтетической ГК, безопасность которых доказана в ходе многочисленных клинических исследований [2–4]. В-третьих, филлеры на основе ГК обеспечивают существенные клинические преимущества, такие как длительность сохранения эффекта до 24 мес. в зависимости от препарата, а также положительные результаты коррекции с точки зрения пациента [4]. Несмотря на более быструю элиминацию ГК из организма, филлеры на ее основе обеспечивают наиболее оптимальное на сегодняшний день сочетание безопасности и эффективности для практического применения [5–12].

В то же время рост использования филлеров на основе ГК связан с увеличением количества нежелательных явлений, обусловленных проведением процедур. Так, авторами в клинической практике за 1998 г. зафиксировано 3 случая осложнений контурной инъекционной пластики с применением ГК, в то время как в 2019 г. это значение составило 26, что составляет 8-кратный прирост числа нежелательных явлений (рис. 2). Вклад различных филлеров в общую структуру нежелательных явлений на фоне их применения представлен на рис. 3. По этой причине нами было принято решение о проведении обзора современных представлений об осложнениях, связанных с использованием ГК в контурной инъекционной пластике лица, а также тактике ведения пациентов с различными нежелательными реакциями. В статье приводятся сведения международных экспертных консенсусов по осложнениям, связанным с применением филлеров на основе ГК, а также данные из многолетнего клинического опыта авторов данной статьи.

## Классификация нежелательных явлений

Накопленная практика использования филлеров на основе ГК привела к появлению большого количества экспертных точек зрения на классификацию осложнений. В настоящей статье в качестве основополагающей применяется классификация нежелательных явлений, предложенная экспертной группой F. Urdiales-Galvez и соавт. [13] в 2018 г.

Согласно указанной классификации, нежелательные явления могут быть разделены на три большие группы по срокам возникновения (табл. 1).

**Немедленные осложнения** развиваются в течение 24 ч после процедуры и включают гиперчувствительность немедленного типа, сосудистые осложнения

<sup>1</sup>American Society of Plastic Surgeons: 2014 Plastic surgery statistics report. Available at: <http://www.plasticsurgery.org/Documents/news-resources/statistics/2014-statistics/plasticsurgery-statistics-full-report.pdf>. Accessed September, 15, 2019.

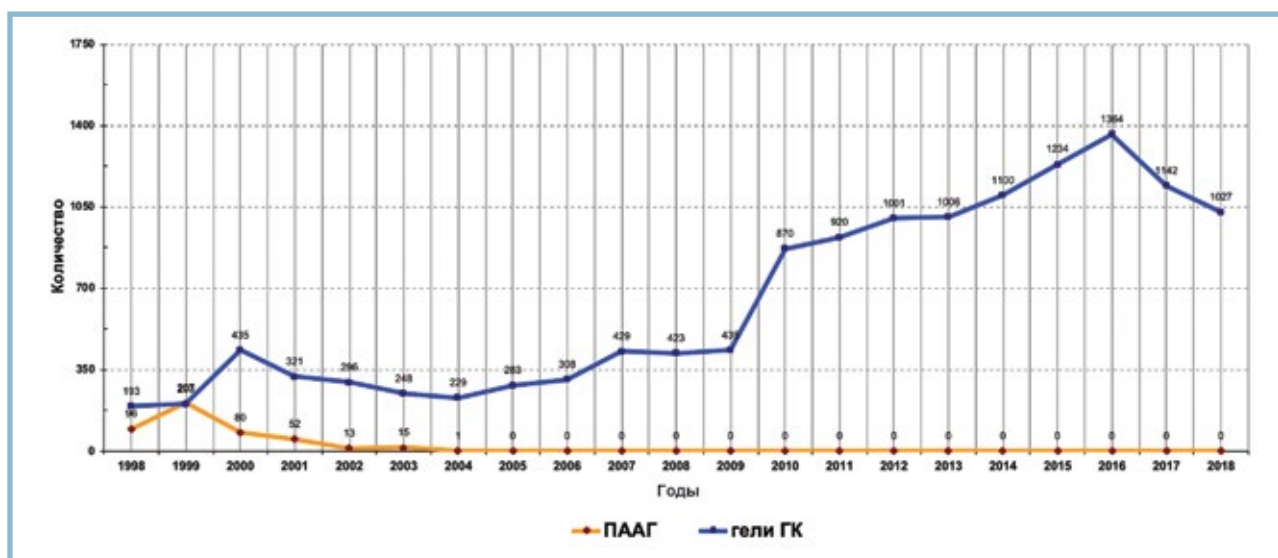


Рис. 1. Число процедур контурной инъекционной пластики с применением различных продуктов.

Fig. 1. Number of facial augmentation procedures for different fillers.

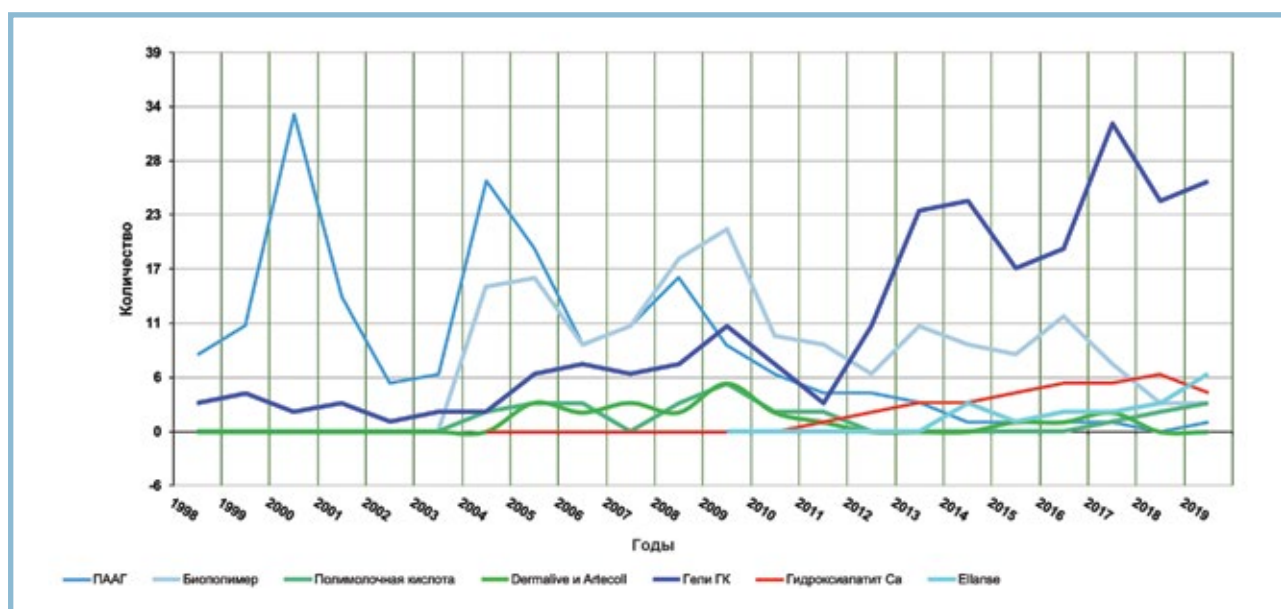


Рис. 2. Количество осложнений контурной инъекционной пластики при применении различных филлеров.

Fig. 2. Number of dermal filler-related complications during facial aesthetic procedures.

(эмболия, тромбоз, ишемия), подкожные кровоизлияния различной выраженности (гематома), болезненность в месте введения препарата, локальный отек и эритему, реактивацию герпетической инфекции и парестезии.

К **ранним**, развивающимся в период от 24 ч до 4 нед. после процедуры, относятся следующие нежелательные реакции: гиперкоррекция и смещение филлера, гематома, инфекционные осложнения (реактивация герпетической инфекции, инфекции кожи и мягких тканей), реакции гиперчувствитель-

ности, нарушения мышечной функции, эффект Тиндаля, парестезия, прозопагия (боли в лицевой области).

**Отсроченные** осложнения развиваются позднее 4 нед. с момента проведения процедуры и включают узелки (единичные, множественные), имеющие как невоспалительную, так и воспалительную природу, а также гранулемы, инфекционные осложнения, включая инфекции кожи и мягких тканей, инфекции атипичного течения (биопенки), бактериемию, дисхромии, неоваскуляризацию, реакции гиперчувстви-

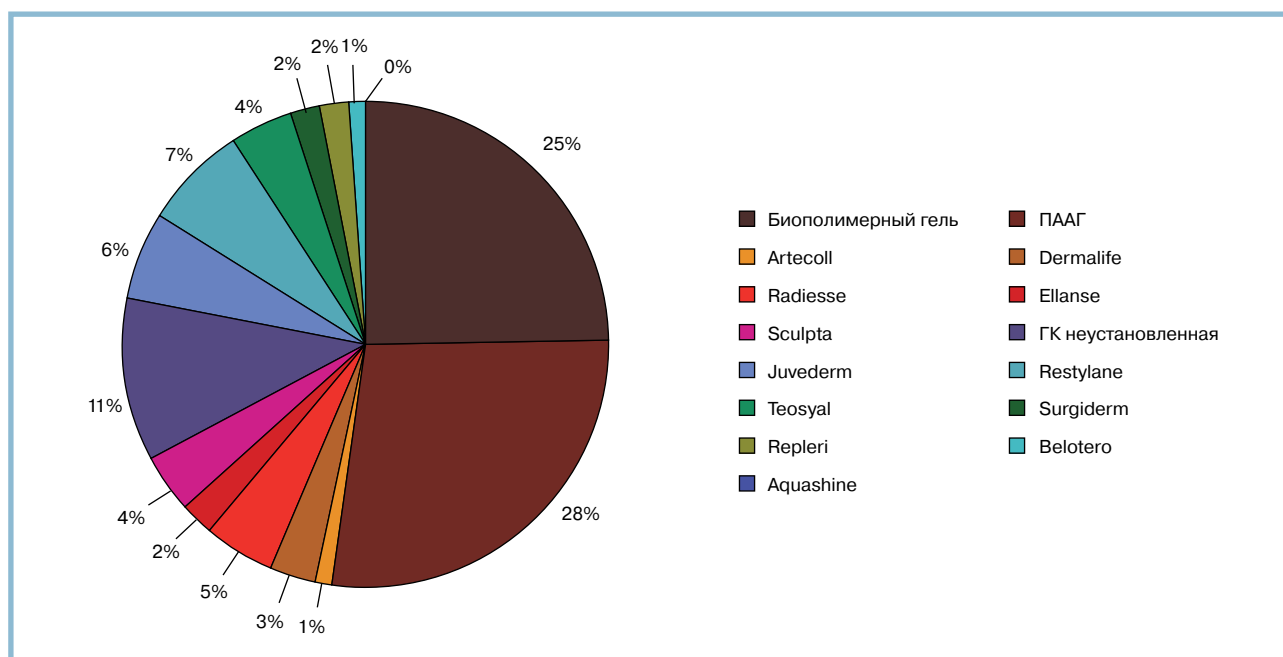


Рис. 3. Доля различных филлеров в структуре осложнений.

Fig. 3. Commitment of different fillers use into overall complications structure.

Таблица 1. Классификация осложнений по времени их развития

Table 1. Classification of complications by the time of their development

| Немедленные (до 24 ч с момента процедуры)                    | Ранние (от 24 ч до 4 нед)                                                                           | Отсроченные (более 4 нед)                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Гиперчувствительность I типа                                 | Гиперкоррекция, смещение филлера                                                                    | Узелки (единичные, множественные):<br>• невоспалительной природы<br>• воспалительной природы<br>• гранулема*                          |
| Сосудистые осложнения:<br>• эмболия<br>• тромбоз<br>• ишемия | Гематома                                                                                            | Инфекционные осложнения:<br>• инфекции кожи и мягких тканей<br>• инфекционные процессы атипичного течения (биопенки)<br>• бактериемия |
| Кровоизлияния                                                | Инфекционные осложнения:<br>• реактивация герпетической инфекции<br>• инфекции кожи и мягких тканей | Дисхромия                                                                                                                             |
| Болезненность                                                | Реакции гиперчувствительности                                                                       | Неоваскуляризация                                                                                                                     |
| Отек                                                         | Нарушение функции мышц                                                                              | Реакции гиперчувствительности                                                                                                         |
| Эритема                                                      | Эффект Тиндаля                                                                                      | Смещение филлера                                                                                                                      |
| Реактивация герпетической инфекции                           | Парестезии, прозопалгия (боль в лицевой области)                                                    | Эффект Тиндаля и (или) визуализация                                                                                                   |
| Парестезия                                                   |                                                                                                     | Отек/персистирующий отек                                                                                                              |

Диагноз выставляется на основании гистологического исследования.

тельности, смещение филлера, эффект Тиндаля, отек, в том числе, персистирующий.

Дальнейшее рассмотрение нежелательных явлений, связанных с использованием филлеров на основе ГК, будет происходить в соответствии с представленной классификацией.

Непосредственно возникновение нежелательных явлений чаще всего связано с особенностями препа-

рата или ошибками при его применении со стороны специалиста.

Далее в статье рассматриваются осложнения в соответствии с представленной классификацией. Стоит отметить, что в связи с возможностью развития ранних нежелательных явлений как в рамках немедленных, так и в периоды, соответствующие отсроченным осложнениям, их рассмотрение прово-

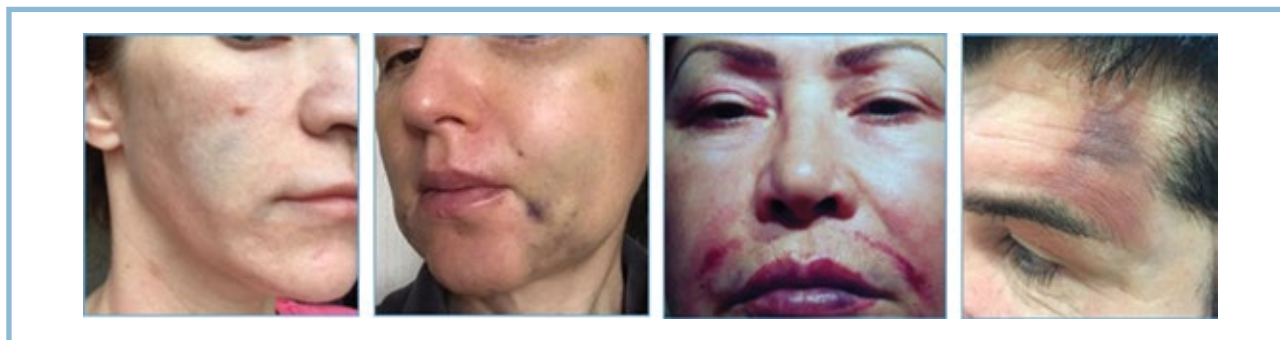


Рис. 4. Экхимозы в месте введения препарата.

Fig. 4. Ecchymosis in injection site.

дится вне отдельной группы в тексте статьи во избежание дублирования информации.

### Немедленные и ранние нежелательные явления

Как было указано ранее, немедленные нежелательные явления развиваются в течение 24 ч после процедуры, ранние — в период от 24 ч до 4 нед. Все осложнения данной группы могут быть разделены на две условных подгруппы:

- часто встречающиеся (реакции в месте введения препарата);
- собственно нежелательные явления, связанные с процедурой.

Местные реакции на инъекцию возникают в связи с самой процедурой, которая предполагает травмирующее действие на ткани иглы или канюли. Кроме того, введение препарата способствует смещению тканей, провоцируя указанные временные реакции. В данную группу нежелательных явлений входят следующие ниже проявления.

**Кровоизлияния** возникают в связи с повреждением мелких кровеносных сосудов по ходу движения иглы или канюли; кроме того, их появление связывают с разрывом капилляров в месте введения геля и повышением проницаемости сосудов из-за воздействия компонентов препарата [14]. Согласно данным литературы [15], кровоизлияния чаще развиваются при подкожном введении материала с использованием веерной и линейной техники, нежели при супрапериостальной инъекции.

Кровоизлияния могут иметь различную распространенность: петехии, экхимозы, геморрагическое пропитывание и гематома. К местным реакциям относятся только петехии и экхимозы. Клинически наличие крови под кожей проявляется изменением цвета кожных покровов в месте инъекции от фиолетового до желто-зеленого. В динамике характерна эволюция кровоизлияния с изменением цвета (феномен цветения). Клинические примеры представлены на рис. 4.

Клиническая диагностика данной нежелательной реакции сводится к физикальному осмотру и не представляет сложности для специалистов. При необходимости могут применяться ультразвуковой метод, клинический анализ крови.

Мелкие кровоизлияния (петехии и экхимозы) не требуют обязательной терапии и разрешаются самостоятельно в течение 7—10 дней. В некоторых случаях рекомендуется аппликация гепариновой мази, гелей с содержанием экстрактов арники (Траумель С) 2—3 раза в день для ускорения заживления. Также возможно применение фракционного фототермолиза, которое, однако, будет приводить к уменьшению объема введенного препарата. По некоторым данным [16], давление на область инъекции снижает риск местных кровоизлияний.

**Отек и эритема** также относятся к типичным реакциям, связанным с введением филлеров, и возникают вследствие сдавления отводящих кровь капилляров, травмирования и смещения окружающих препарат тканей, а также способности ГК в течение некоторого времени удерживать воду. Эти нежелательные реакции проявляются гиперемией и отеком в месте инъекции (рис. 5); их диагностика не вызывает затруднений и проводится клинически. Уменьшению выраженности данных явлений способствует местное охлаждение тканей сразу после процедуры.

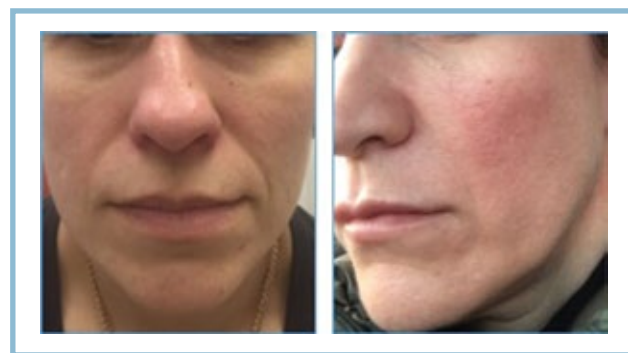


Рис. 5. Эритема в месте введения препарата.

Fig. 5. Injection site erythema.

ры. Самостоятельно эритема чаще всего разрешается в течение нескольких часов, порой до 7 дней. Отек может сохраняться до 2 нед. в отдельных случаях.

**Болезненность** в месте инъекции связана со сдавлением нервных окончаний препаратом и окружающими отечными тканями. Болезненность разрешается самостоятельно со снижением выраженности отека и может порой беспокоить пациента до 7 дней.

Осложнения, непосредственно связанные с введением филлеров, требуют особого внимания и настороженности в связи с возможными последствиями. К данной группе немедленных нежелательных явлений относятся:

- гематома;
- гиперчувствительность немедленного типа;
- реактивация герпетической инфекции;
- сосудистые осложнения.

**Гематома** представляет собой полость, заполненную кровью из поврежденного сосуда. Данное осложнение чаще развивается при глубоком введении филлеров, чем при поверхностном размещении препарата. Клинически проявляется как отек и уплотнение мягких тканей (фибриновый сгусток), сопровождающиеся умеренным болевым синдромом, возможны признаки нейропатии и изменение цвета кожных покровов (рис. 6).

Диагноз гематомы выставляется клинически по обнаружению указанных признаков и симптомов у пациента; для подтверждения могут применяться методы ультразвуковой диагностики (рис. 7), МРТ, визуализирующие полость с жидкостью плотности крови.

Зачастую гематома разрешается самостоятельно, однако остается высоким риск развития бактериальных осложнений в процессе ее лизиса. По этой причине в качестве лечебных мероприятий рекомендуется тщательный контроль за динамикой клинической картины. На 6—7-е сутки после развития нежелательного явления начинается лизис содержимого по-

лости, оно становится более жидким. Для предотвращения гнойных осложнений рекомендуется в этот период выполнить пункцию гематомы с последующим назначением антибиотикотерапии. Кроме того, может быть рекомендовано применение препаратов гиалуронидазы (Лонгидаза 1500—3000 МЕ в место введения филлера однократно, при необходимости повторить введение) для уменьшения объема филлера и ускорения заживления гематомы.

**Реакции гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ).** Аллергические реакции относятся к редким осложнениям на фоне применения филлеров. Препараты на основе ГК считаются наиболее безопасными в данном отношении [17]. В то же время вследствие наличия примесей, связанных с синтезом ГК, риск развития гиперчувствительности немедленного типа существенно повышается [18].

Клинические реакции, опосредованные иммуноглобулином Е, могут проявляться как локальными признаками в виде отека, зуда и гиперемии (рис. 8), так и генерализованными (симптомы анафилаксии, отека Квинке). В случае местных реакций рекомендуется применение антигистаминных препаратов в течение 3—5 дней, возможно назначение мазей с кортикостероидами (гидрокортизон, аппликация местно 2—3 раза в день) и использование гиалуронидазы (Лонгидаза 1500—3000 МЕ в место введения филлера однократно, при необходимости повторить введение). Генерализованные реакции требуют неотложного лечения с введением глюкокортикостероидов (преднизолон 30—90 мг внутривенно, максимальная суточная доза 90 мг) [16].

**Реактивация герпетической инфекции** происходит вследствие недостаточного сбора анамнеза или со-



**Рис. 6. Гематома в месте введения препарата.**  
Визуализируется отек и незначительное покраснение кожных покровов.

**Fig. 6. Slight oedema and erythema are visible.**  
Slight oedema and erythema are visible.



**Рис. 7. Гематома на УЗИ.**  
Определяется полость в мягких тканях с эхогенностью крови.

**Fig. 7. Injection site hematoma by ultrasound.**

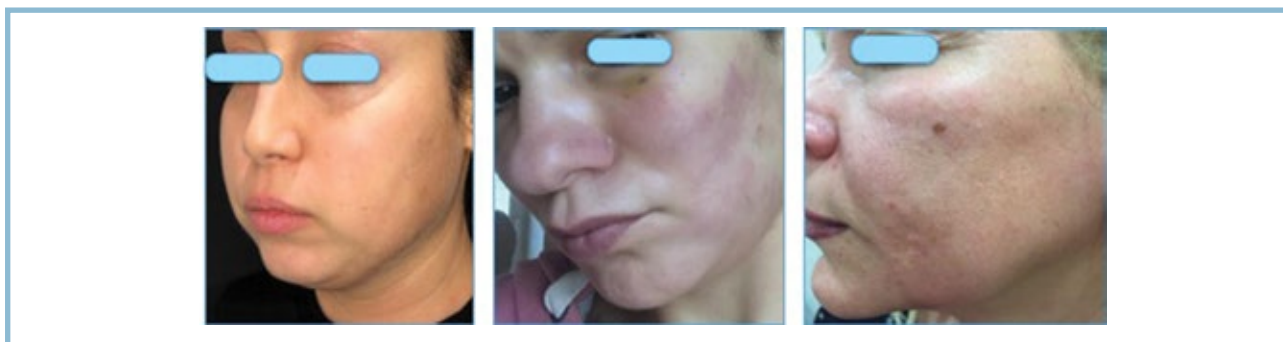


Рис. 8. Эритема и отек при аллергической реакции.

Fig. 8. Erythema and swelling due to allergic reaction.

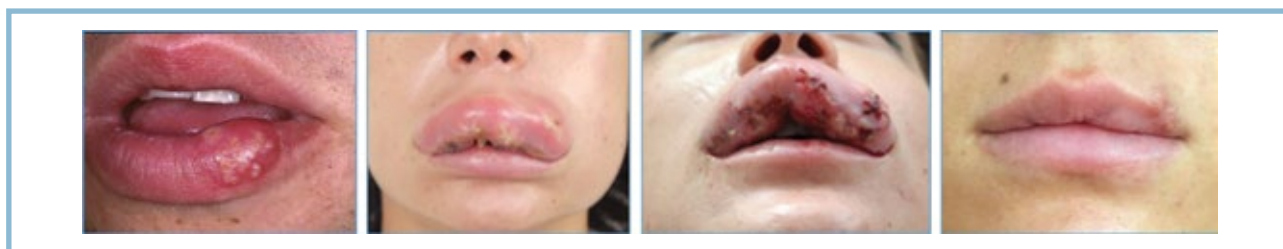


Рис. 9. Картина реактивации лабиального герпеса (отек, эритема, везикулы).

Fig. 9. Clinical signs of herpes reactivation (oedema, erythema, vesicles).

крытия пациентом информации о своем здоровье. Как известно, обсемененность вирусом герпеса 1-го типа (лабиальный) в популяции составляет до 98%, однако риск реактивации инфекции имеется не у всех пациентов, получающих процедуры контурной инъекционной пластики. Чаще герпетическая инфекции возникает на фоне стихающего или начинающегося обострения. К начальным клиническим проявлениям относят покалывание, зуд в области инъекции (чаще периоральной, реже на слизистой носа или твердом небе), в дальнейшем развивается классическая картина с папулами, эволюционирующими в везикулы, которые впоследствии вскрываются с формированием корочек. При наличии филлера проявления могут быть более выраженными; кроме того, возможно формирование абсцессов и гнойных осложнений (рис. 9) [19, 20]. В случае подозрения на возможность реактивации герпетической инфекции рекомендуется назначение коротких курсов противовирусных препаратов: ацикловир (Зовиракс) 200 мг 5 раз в день до 5—7 дней приема, валацикловир (Валтрекс) 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней, фамцикловир (Фамвир) 1,0 г 2 раза в течение 1 дня. Специфическая диагностика, как правило, не требуется, диагноз ставится клинически. При развитии активной инфекции также назначаются противовирусные препараты (местно и системно), чаще всего требуется госпитализация пациента [13].

**Сосудистые осложнения** зачастую не разделяются на группы, однако могут иметь различную патофизиологию, в связи с чем данные нежелательные реакции классифицируются на окклюзионный и компрессионно-ишемический синдромы. Основными причинами сосудистых осложнений считаются врачебные ошибки, а также анатомические особенности хода сосудов пациента.

Окклюзия развивается вследствие повреждения сосуда иглой и введения филлера в его просвет, характеризуется немедленным развитием с появлением боли «на конце иглы», стремительно нарастающим отеком и побледнением кожных покровов в области введения препарата. Кроме того, возможны нарушения зрения вплоть до его потери и инсульт. Окклюзия угловой артерии может быть приводить к летальному исходу. Зрительные симптомы и острое нарушение мозгового кровообращения, по некоторым данным, развиваются вследствие способности филлеров к ретроградному току и прохождению по множественным анастомозам артерий, чаще связаны с инъекциями в верхней трети лица [21]. Считается, что инсульты развиваются вследствие попадания геля в надблоковую артерию (*a. supratrochlearis*), имеющую анастомозы с бассейном внутренней сонной артерии через глазную артерию (*a. ophthalmica*).

Компрессионно-ишемический синдром возникает при сдавлении филлером сосуда без его механического повреждения. Симптомы могут развиваться в течение 24 ч и включают медленно нарастающий отек, местную болезненность, усиление сосудистого

Пластика хирургия и эстетическая медицина 2019, № 4



Рис. 10. Окклюзия сосудов различной локализации.

Fig. 10. Blood vessels occlusion in different areas.

рисунка. Клинические признаки сосудистых осложнений представлены на **рис. 10**.

Диагностика проводится клинически, для подтверждения и уточнения возможно использование ультразвукового исследования.

В развитии сосудистых осложнений имеется несколько патофизиологических стадий нарушения кровообращения тканей: паранекроз (начальные процессы нарушения кровообращения, обратимы), некробиоз (необратимые нарушения метаболизма тканей), апоптоз (программируемая гибель клеток), аутолиз (очистка очага от погибших тканей клетками иммунной системы) (**см. рис. 11**). Лечение на каждой последовательной стадии отличается, раннее вмешательство напрямую связано с благоприятными исходами.

Терапию необходимо начинать немедленно при обнаружении симптомов паранекроза с введения Лонгидазы широким обкалыванием очага до 3000 ЕД, введение продолжают в течение следующих суток, максимальная доза до 15 000 ЕД [22]. В дальнейшем при развитии некробиоза рекомендуется применять антикоагулянтную терапию: низкомолекулярные гепарины (Клексан 8000 ЕД/сут) и антиагреганты (ацетилсалициловая кислота 125 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут). Клинический опыт показывает, что эффективным может быть использование спреев и мазей с нитроглицерином (противопоказано в периоральной области в связи с риском системных эффектов и развития гипотензии) и сосудистых средств (пентоксифиллин (Трентал) 400 мг/сут внутривенно), продолжение введения гиалуронидазы (Лонгидазы). В случае перехода процесса в апоптоз к терапии подключают антибактериальные средства (ципрофлоксацин (Ципробай) 1000 мг/сут), Актотегин (800–1200 мг внутривенно ежедневно до 4 нед.). На этапе аутолиза возможно применение физиотерапевтических методов для ускорения заживления тканей (фракционный фототермоллиз и др.).

С целью предотвращения развития сосудистых осложнений должен соблюдаться ряд мероприятий. Надлежащее знание топографической анатомии ли-

ца и возможных индивидуальных особенностей оказывают существенное влияние на снижение риска развития таких осложнений. При выборе места введения необходимо учитывать опасные зоны. Рекомендуется применять аспирационную пробу перед инъекцией. Использование тонких и коротких игл, а также канюль приводит к меньшему риску перфорации стенки артерии.

В последние десятилетия повышается частота развития **неврологических осложнений** после инъекций филлеров. Чаще всего нейропатические расстройства развиваются вследствие повреждения нерва иглой, введения в него филлера или сдавления нервного окончания гелем. Повреждения нервов могут быть как преходящими, так и необратимыми в отдельных случаях. Возможны чувствительные, двигательные и смешанные нарушения. Чаще всего поражается подглазничный нерв.

Намного реже встречаются расстройства функции лицевого (паралич Белла) и нижнечелюстного нервов, однако эти нарушения могут иметь персистирующий характер и сохраняться до нескольких недель [19, 20, 23, 24]. Время развития нежелательных явлений варьирует от эффекта на конце иглы до суток и даже нескольких дней.

К клиническим проявлениям относятся нейропатические (высокоинтенсивные) боли, аллодиния, анестезия, гипестезия и гиперестезия, дизестезия, парестезия (ощущение «мурашек», покалывания, холода и жара при отсутствии действия внешнего раздражителя), снижение тонуса мышц, повышение тонуса мышц-антагонистов. Примеры из практики автора представлены на **рис. 12**.

Диагноз выставляется клинически с учетом данных магнитно-резонансной томографии, электромиографии (**рис. 13**).

Лечение складывается из комплекса вмешательств. Предлагается применение препаратов α-липоевой кислоты (Берлитион 300 мг в сутки 2–4 нед, Тиоктацид 600 мг 1 раз в сутки 2–4 нед) внутривенно капельно с последующим переводом на прием внутрь в течение 1–3 мес. Рекомендуется



Рис. 11. Патофизиологические стадии нарушения кровообращения тканей.

Fig. 11. Pathophysiological stages of tissue circulatory disturbance.

применение нейровитаминов (Нейробион 2 таблетки в сутки 10 дней, Мильгамма 2 таблетки в сутки до 4 нед.) и венотоников (Детралекс 2 таблетки в сутки в течение 4 нед., Флебодиа 1 таблетка в сутки до 2 мес.). Симптоматическое лечение нейропатических болей проходит с применением амитриптилина. Также возможно применение коротких курсов высоких доз кортикостероидов (преднизолон 1 мг/кг внутрь до 5 дней) [25]. Некоторые специалисты предлагают применение физиотерапии, акупунктуры, однако эффективность данных вмешательств при неврологических нарушениях сомнительна. Кроме того, авторы рекомендуют применение ботулинического токсина для снижения тонуса мышц-антагонистов в зоне повреждения двигательных нервов.

### Отсроченные нежелательные явления

Одним из наиболее частых осложнений контурной инъекционной пластики в клинической практике является **гиперкоррекция** или **смещение филлера** в месте его введения. Данное нежелательное явление развивается вследствие особенностей анатомической области, в которой выполняется процедура, поверхностного или внутримышечного (более характерно в отсроченном периоде) введения препарата, неверного выбора материала и расчета объема филлера.

К клиническим проявлениям указанных осложнений относятся локальное скопление материала (узелок) и эстетический дефект на фоне неизменных кожных покровов без признаков отека (рис. 14, 15). Четкие границы филлера не определяются.

Диагностика проводится клинически, возможно применение ультразвукового метода и МРТ.

Лечение сводится к уменьшению или (в случае неправильного размещения препарата) полному удалению филлера при помощи гиалуронидазы (Лонгидаза) [24].



Рис. 12. Двигательные неврологические расстройства.

Fig. 12. Motor neurological signs.

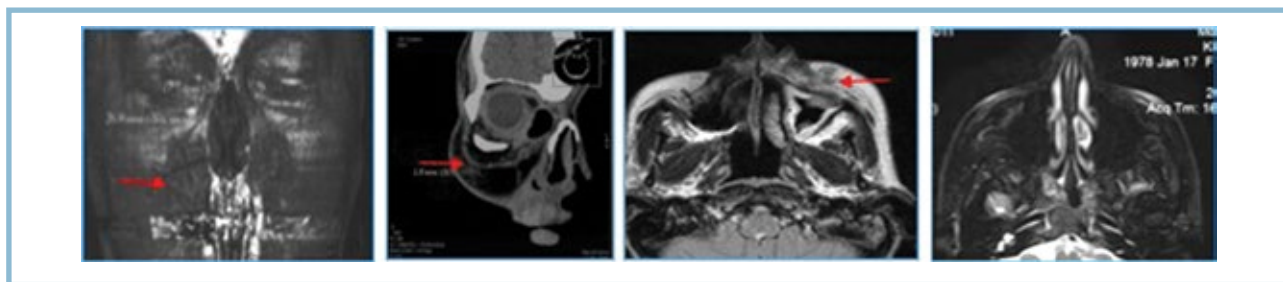


Рис. 13. Применение МРТ в диагностике неврологических осложнений контурной инъекционной пластики лица.

Fig. 13. MRI in dermal fillers neurological complications diagnosis.

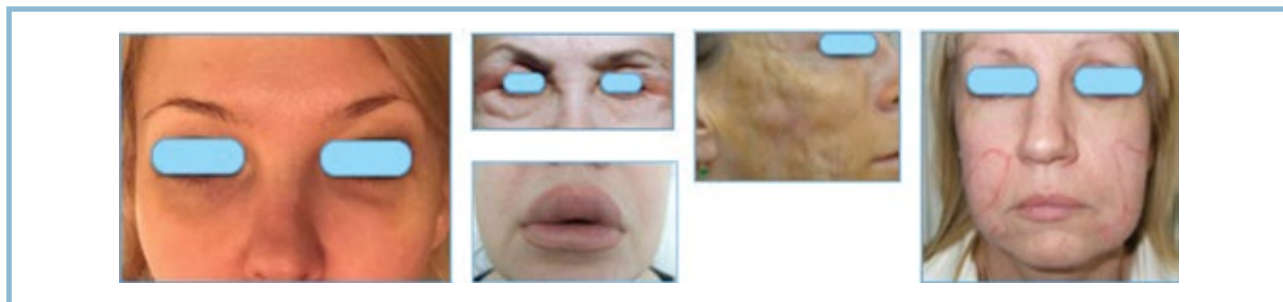


Рис. 14. Гиперкоррекция при контурной инъекционной пластике.

Fig. 14. Hypercorrection occurred during dermal filler injection.

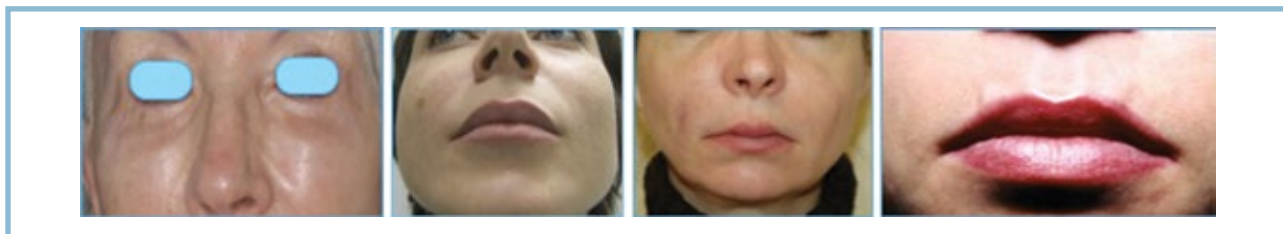


Рис. 15. Смещение филлера.

Fig. 15. Filler displacement.

Профилактические меры включают составление плана процедуры, контроль объема вводимого препарата и глубины размещения материала [24].

**Эффект Тиндаля** развивается при поверхностном размещении филлера (часто проявляется при внутрикожном введении) и характеризуется изменением (осветлением) кожных покровов над местом инъекции (рис. 16). Данное явление связано с рассеиванием пучка света при его прохождении через неоднородную среду (например, гель на основе ГК) [22]. Диагноз выставляется клинически или с применением ультразвуковой диагностики для подтверждения поверхностного расположения материала.

Лечение сводится к лизису материала с использованием гиалуронидазы (Лонгидаза 1500—3000 МЕ в место введения филлера однократно, при необходимости повторить введение). При отсутствии лечения биодеградация филлера происходит медленнее,

чем обычно, и может сохраняться внутрикожно до нескольких лет [23].

Под **неоваскуляризацией** понимается ограниченное интенсивное покраснение кожи и/или усиление сосудистого рисунка, вызванное, в случае введения филлера, экзогенным воздействием (рис. 17). Данное явление возникает вследствие механического сдавления капилляров препаратом с формированием локальных застойных явлений.

Диагностика проводится клинически.

К лечению может применяться несколько подходов. При помощи гиалуронидазы (Лонгидаза 1500—3000 МЕ) возможно уменьшение объема филлера, что может привести к уменьшению компрессии капилляров и разрешению явления. Авторы рекомендуют применение препаратов ГК с меньшей плотностью, которые окажут меньшее давление на окружающие ткани. Некоторые экспертные груп-

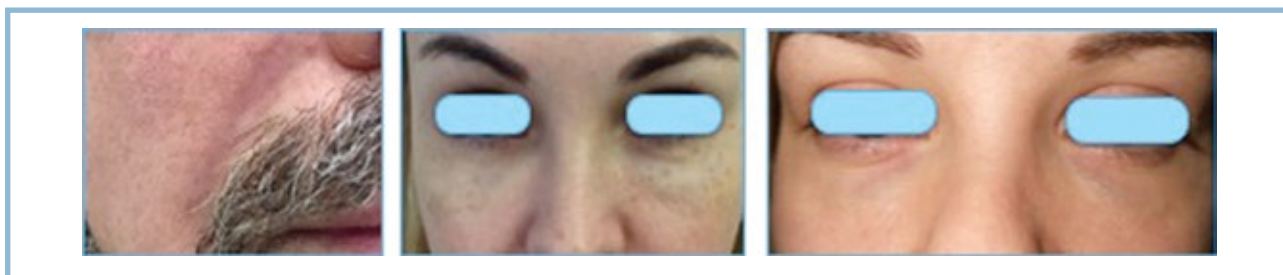


Рис. 16. Эффект Тиндаля.

Fig. 16. Tyndall effect.

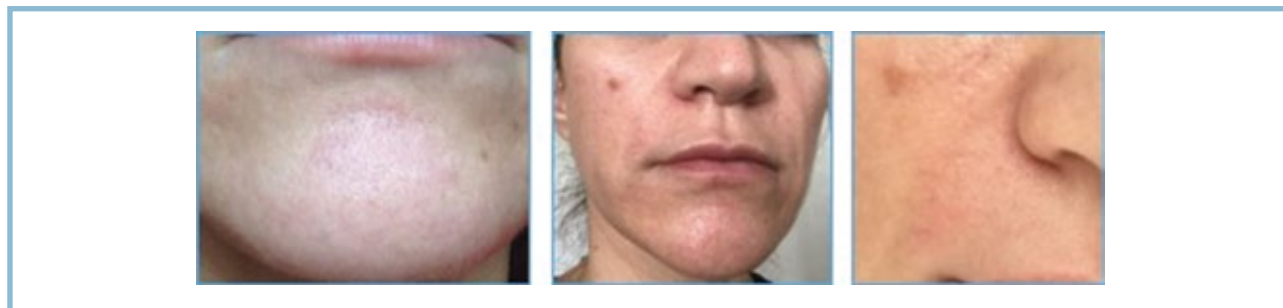


Рис. 17. Неоваскуляризация.

Fig. 17. Neovascularisation.



Рис. 18. Гиперчувствительность замедленного типа.

Fig. 18. Non-allergic oedema.

пы рекомендуют применение лазеротерапии. Кроме того, по данным ряда специалистов [13], неоваскуляризация самостоятельно разрешается в течение 3—12 мес.

**Гиперчувствительность замедленного (IV) типа** развивается в течение нескольких недель после первичного контакта с аллергеном. Зачастую ей предшествует аллергическая реакция при введении препарата. Несмотря на применение в таких случаях гиалуронидазы, вмешательство не гарантирует полного устранения геля из тканей. Как правило, реакция развивается при повышенной сенсибилизации к примесям в составе препарата. Риск гиперчувствительности замедленного типа выше у пациентов с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе. При вве-

дении филлера происходит постепенная миграция и инфильтрация тканей макрофагами и цитотоксическими лимфоцитами; гуморальный иммунитет не принимает участия в реакциях данного типа [26]. Обилие иммунокомпетентных клеток в месте инъекции вызывает клинические проявления: отек от незначительного до плотного, кожные проявления по типу контактного дерматита (рис. 18).

Диагноз ставится клинически, необходимо проведение дифференциальной диагностики с инфекционными осложнениями, гранулемой (МРТ, УЗИ, определение CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> лимфоцитов), возможно использование гистологического исследования (выявляется лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация).



Рис. 19. Лимфостаз.

Fig. 19. Lymphatic oedema.

Стандартное лечение (антигистаминные средства) в данном случае неэффективны. Необходимо растворение филлера гиалуронидазой (Лонгидаза 1500—3000 МЕ в место введения филлера однократно, при необходимости повторить введение) после предшествующей десенсибилизирующей терапии (бетаметазон (Дипроспан) 2 мл внутримышечно однократно), далее глюкокортикостероиды (преднизолон 1 мг/кг внутрь). В отдельных случаях необходима длительная терапия преднизолоном. Некоторые авторы [27] рекомендуют применение лазеротерапии.

**Лимфостаз (индуриативный отек)** развивается вследствие сдавления лимфатических капилляров введенным препаратом. Наиболее частыми зонами развития данного осложнения являются периорбитальная и скуловая зоны [28]. Данные локализации характеризуются рядом особенностей мягких тканей, таких как обильная васкуляризация и большое количество лимфатических сосудов. Кроме того, развитию индуриативного отека способствует возраст пациента, поскольку по мере старения лимфоузлы уплотняются и отток лимфы из мягких тканей затрудняется. Одним из факторов риска является избыточная масса тела. Немаловажное влияние оказывает посттравматическое воспаление, поскольку миграция иммунокомпетентных клеток и выброс цитокинов приводят к парезу как лимфатических, так и кровеносных капилляров, вызывая усиление застойных явлений. Дополнительно стоит учитывать способность вводимого материала к абсорбции воды. По данным авторов, этот эффект усиливается при введении филлеров на основе ГК после применения стимулирующих фиброз препаратов.

Лимфостаз развивается длительно, в течение 1,5—2 мес. и характеризуется следующими клиническими признаками: отек тканей от незначительного до индуриативного, без четких границ, ощущение тяжести в месте введения филлера (рис. 19).

Диагностика сводится к клиническому осмотру, применению методов МРТ и УЗИ.

Основным методом лечения лимфостаза является уменьшение объема или полное растворение филлера (рис. 20) [29, 30]. В дальнейшем по показаниям возможно применение методов физиотерапии, авторами рекомендуется однократное введение декса-

тазона (4 мг внутримышечно) как один из эффективных способов лечения.

В качестве мер профилактики рекомендуется тщательный сбор анамнеза с целью исключения перечисленных выше факторов риска, применение менее гидрофильных филлеров в зонах повышенного риска лимфостаза и уменьшение объема вводимого препарата.

**Асептическое воспаление**, как показывает клиническая практика авторов, развивается при сочетании ряда факторов, таких как наличие инородного тела, оказывающего компрессионный эффект и стимулирующего застойные явления; снижение тонуса микроциркуляторного русла в зоне проведения процедуры; посттравматический отек мягких тканей. Кроме того, асептическое воспаление часто связано со снижением иммунитета и развивается в зимне-весенний период подъема заболеваемости респираторными вирусными инфекциями.

К клиническим признакам относятся отек (возможно, односторонний) и уплотнение, гиперемия тканей без признаков бактериальной инфекции (рис. 21). Возможно наличие иммунодефицитных состояний в анамнезе.

Диагностика основывается на клиническом осмотре и лабораторных исследованиях (возможно повышение уровня IL-10, кортизола; IL-1b в первые 3 сут. воспаления, лимфоцитов и нейтрофилов), дополнительно применяют УЗИ и МРТ.

Для лечения асептического воспаления авторы рекомендуют применять компрессы с диметилсульфоксидом (Димексид) и метилурацил с хлорамфениколом (Левомеколь), инъекции гиалуронидазы (Лонгидаза) в небольших дозах для снижения ме-

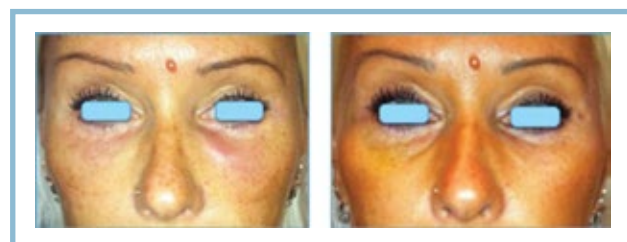


Рис. 20. Купирование лимфостаза после введения гиалуронидазы.

Fig. 20. Lymphatic oedema treatment with hyaluronidase.



Рис. 21. Асептическое воспаление: клинические проявления (слева) и результат лечения (справа).

Fig. 21. Aseptic inflammation: initial signs (left), treatment effect (right).

ханического воздействия филлером, физиотерапию (рис. 21). Назначение антибиотиков нецелесообразно в связи с отсутствием инфекционного агента.

**Биопленки** представляют собой одно из самых трудных в диагностике и лечении осложнений контурной инъекционной пластике лица. Эти бактериальные, а зачастую и бактериально-грибковые конгломераты состоят из скоплений микроорганизмов, которые синтезируют вокруг себя полимерный матрикс, включающий различные полисахариды, в том числе ГК [31]. Особенности структуры биопленок позволяют им в течение длительного времени (месяцы и годы) ускользать от действия клеточного и гуморального иммунитета. Подобные скопления микроорганизмов также характеризуются высокой устойчивостью к действию факторов внешней среды благодаря межбактериальной коммуникации или «чувству кворума» (англ. quorum sensing) [32, 33]. Кроме того, исследования показывают, что бактерии в биопленках обладают крайне высокими показателями антибиотикорезистентности, до 1000-кратного ее увеличения в сравнении со свободными микроорганизмами [34, 35].

Контаминация филлера может происходить на всех этапах процедуры при несоблюдении правил асептики и антисептики, зачастую в подкожных узелках биопленок обнаруживается нормальная микрофлора кожи. Также немаловажную роль в формировании биопленок играют очаги хронической инфекции.

Клинически биопленки имеют разнообразные проявления. Ключевым признаком бактериального конгломерата в очаге инфекции является рецидивирующее течение заболевания (более 2–3 раз за год) [36]. Проявления каждый раз могут меняться ввиду гетерогенности иммунных реакций и способности биопленки ускользать от действия иммунокомпетентных клеток. Локальная симптоматика предполагает появление болезненных эритематозных узелков с признаками воспаления. Возможно развитие гнойных очагов с формированием абсцессов, а также проявления в виде стойкого эритематозного отека и гиперпигментации (рис. 22) [20, 37].

Как упоминалось ранее, диагностика затруднительна, критерии для постановки диагноза биопленки на сегодняшний день отсутствуют. Возможны минимальные проявления персистирующих воспалительных признаков в клиническом анализе крови, однако решающее значение в постановке диагноза отводится обнаружению возбудителей и исследованию тканей. При наличии возможности взятия материала из очага рекомендуются следующие методы исследований для выявления микроорганизмов: посев на аэробную и анаэробную флору с длительной инкубацией (не менее 3 нед.), полимеразная цепная реакция, флуоресцентная гибридизация *in situ*, гистологическое исследование материала (возможна визуализация матрикса биопленки с микроорганизмами) [38–42].

В то же время отрицательные результаты исследований не снимают возможного диагноза биопленки; по этой причине у пациентов с высоким риском данного осложнения рекомендовано немедленное начало терапии двумя антибиотиками широкого спектра: азитромицин (Сумамед) 500 мг/сут до

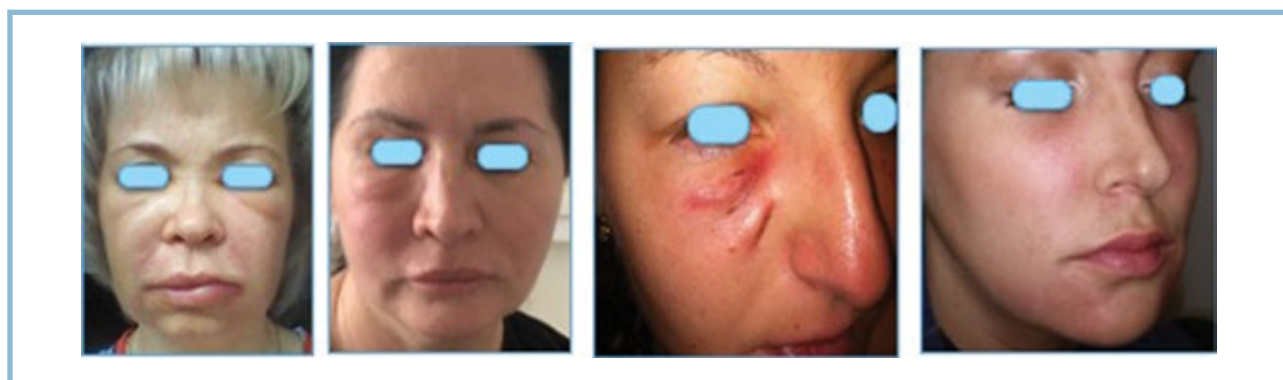


Рис. 22. Многообразие проявлений биопленок.

Fig. 22. Diversity in biofilms' clinical representation.

10 дней, кларитромицин (Клацид) 500 мг 2 раза в день 5—7 дней, джозамицин (Вильпрафен) 1000 мг/сут 5—7 дней) и фторхинолоном (ципрофлоксацин (Ципробай) 1000 мг/сут 5—7 дней, левофлоксацин (Таваник) 500 мг/сут 5—7 дней) с последующей коррекцией режима по результатам посевов [43—45].

Для удаления филлера может использоваться гиалуронидаза (Лонгидаза 1500—3000 МЕ в место введения филлера однократно, при необходимости повторить введение).

На сегодняшний день нет убедительных рекомендаций по профилактике биопленок; по этой причине необходимо соблюдать меры асептики и антисептики, а также тщательно собирать анамнез на предмет наличия очагов хронической инфекции.

**Невоспалительные узелки** представляют собой участки локального фиброза в месте введения филлера (рис. 23). Чаще всего развитию данного осложнения способствует избыточное введение материала.

Диагноз выставляется на основе клинических симптомов (локальные узелковые уплотнения без признаков воспаления), данных УЗИ и МРТ, а также гистологического исследования.

Лечение заключается в устранении филлера при помощи гиалуронидазы (Лонгидаза 1500—3000 МЕ в место введения филлера однократно, при необходимости повторить введение), а также использовании хирургического метода.

Стратегия профилактики предполагает выбор качественного препарата и соблюдение правила «действующего объема» в отношении вводимого препарата.

**Гранулема** представляет собой очаг хронического воспаления, развивающегося вокруг инородного

тела. Данное осложнение развивается длительно, через месяцы и годы после процедуры. Также стоит отметить, что частота развития гранул составляет, по разным данным [46, 47], от 0,1 до 1,0% от всех осложнений контурной инъекционной пластики. Клинически гранулемы проявляются как локальные уплотнения высокой, порой описываемой как «каменистой» плотности с четкими контурами (бугорок). Обязательным признаком гранулемы является наличие признаков персистирующего воспалительного процесса в очаге.

Диагноз ставится на основании осмотра, данных МРТ и УЗИ. Для постановки диагноза и дифференциальной диагностики с инфекционными процессами, в том числе биопленками, обязательно проведение гистологического исследования.

Гранулемы хорошо поддаются терапии бетаметазоном (Дипроспан 1 мл внутримышечно однократно), возможно дополнительное применение гиалуронидазы (Лонгидаза 1500—3000 МЕ в место введения филлера однократно, при необходимости повторить введение) и 5-фторурацила. Хирургические методы лечения используют при неэффективности предпочтительных методик [24].

При несоблюдении правил асептики и антисептики в ходе выполнения инъекций могут формироваться **абсцессы**, которые представляют собой локальное, ограниченное капсулой гнойное воспаление с участком расплавления тканей. Кроме того, данное осложнение может быть связано с последующими вмешательствами в зоне введения филлера (например, стоматологическими) (рис. 25).

Клинические признаки характеризуются наличием локального уплотнения с отеком и покрасне-

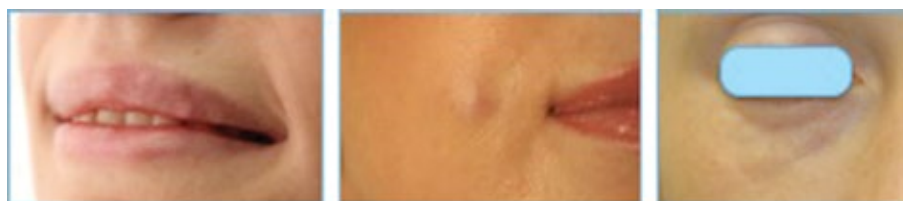


Рис. 23. Невоспалительные узелки.

Fig. 23. Non-inflammatory nodules.

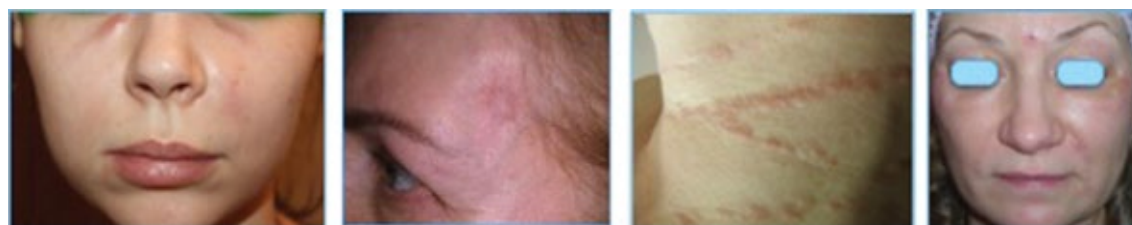


Рис. 24. Гранулемы.

Fig. 24. Foreign body granulomas.



Рис. 25. Абсцессы.

Fig. 25. Injection-induced abscesses.



Рис. 26. Свищи.

Fig. 26. Injection-induced abscesses.

нием, отмечается умеренная болезненность. По мере развития абсцесса и миграции иммунокомпетентных клеток происходит гнойное расплавление инфильтрата, в ходе которого болевой синдром стихает и появляется флюктуация.

Диагностика абсцесса не представляет сложности и проводится клинически, дополнительно могут быть применены УЗИ или МРТ.

Лечение заключается во вскрытии очага с его дренированием. Необходимо помнить, что гнойные раны после вскрытия ведут открытым способом, их не ушивают сразу после удаления гноя. Параллельно назначается антибиотикотерапия препаратами широкого спектра (азитромицин (Сумамед) 500 мг/сут 5–7 дней, левофлоксацин (Таваник) 500 мг/сут 5–7 дней, цефиксим (Супракс) 400 мг/сут 7–10 дней), для повышения ее эффективности может быть выполнен посев со сменой препарата после получения результата [48].

Важно отметить, что очаги гнойного воспаления в периорбитальной области и средней трети лица (носогубный треугольник) могут приводить к развитию внутримозговых гнойных осложнений в связи с наличием венозных анастомозов [20].

Профилактика заключается в соблюдении правил асептики и антисептики.

Гнойные свищи формируются при недостаточной эффективности лечения абсцессов или отсутствии такового с прорывом гнойного содержимого.

Причины появления свищей аналогичны гнойным абсцессам. Данное осложнение клинически

представляет собой очаговое воспалительное уплотнение с флюктуацией в центре и наличием отверстия, сообщающегося с кожей, через которое периодически выделяется гнойное содержимое полости (рис. 26).

Лечение проводится хирургически в сочетании с антибиотикотерапией, устранение филлера показано только после санации очага инфекции.

## Обсуждение и заключение

В данной статье рассмотрены основные нежелательные явления, связанные с введением филлеров на основе ГК при контурной инъекционной пластике лица. Как следует из приведенных материалов, большинство осложнений поддается лечению, а их развитие можно предотвратить. На рис. 27 и табл. 2 объединены и систематизированы основные причины развития всех нежелательных реакций при процедурах контурной инъекционной пластики. Соблюдение правил асептики и антисептики, алгоритмов выбора препаратов и объема вмешательства, соблюдение правил работы в каждой конкретной зоне обеспечивают эффективную систему профилактики нежелательных явлений с целью достижения лучших результатов и удовлетворения потребностей пациентов.

Для удобства использования представленных рекомендаций на рис. 28 приведена схема дифференциальной диагностики основных осложнений контурной инъекционной пластики.

Таблица 2. Причины развития осложнений на фоне применения филлеров на основе ГК

Table 2. Causes of complications associated with the use of HA-based fillers

| Причина                                                                                                         | Механизмы развития осложнения                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Формы нежелательных явлений                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Пути профилактики                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нарушение правил асептики</b>                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                        |
| Нарушение правил обработки кожи антисептиком                                                                    | Инфицирование при проведении процедуры                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Инфильтрат</li> <li>• Абсцесс</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                             | Демакияж. Обработка кожи антисептиком (3-кратная): бетадин, спиртовой хлоргексидин, октенисепт                                                         |
| Нарушение стерильности канюли или иглы                                                                          | Инфицирование канюли или иглы при проведении процедуры                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Биопленка</li> <li>• Инфильтрат</li> <li>• Абсцесс</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                        | Использование нескольких игл. При работе с канюлей избегать соприкосновения с окружающими тканями                                                      |
| <b>Нарушение техники проведения анестезии</b>                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                        |
| Повреждение сосудов и блокируемого нерва                                                                        | Чаше отмечается в зонах поверхностного расположения сосудисто-нервных пучков или их выхода из костного канала                                                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гематома</li> <li>• Постинъекционные боли, неврит</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                         | Депонирование анестетика по ходу проведения инъекционной иглы. Использование ориентиров расположения сосудисто-нервного пучка для проведения анестезии |
| Применение инфильтрационной анестезии                                                                           | Предварительная инфильтрация тканей анестетиком вызывает искажение рельефа поверхности кожи (устраняемой деформации и диспропорции), что затрудняет визуальный контроль над проводимой коррекцией (симметричным восполнением дефицита) и равномерное распределение имплантируемого материала в тканях                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипокоррекция (в результате непреднамеренного/незапланированного уменьшения объема вводимого материала)</li> <li>• Неравномерность рельефа поверхности из-за депонирования геля в тканях в отдельных участках</li> </ul>                                                                                             | Использование проводниковой анестезии                                                                                                                  |
| <b>Несоблюдение основных технических правил КИП</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                        |
| Нарушение уровня депонирования имплантационного материала                                                       | Введение глубже собственной фасции лица (в межфасциальные промежутки, внутримышечно) способствует избыточному введению геля; скоплению гелевых масс в глубоких слоях лица, связанных с зубочелюстной системой, т.е. более подверженных инфицированию. Слишком поверхностное введение (в средние и глубокие слои дермы) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Развитие воспалительного процесса</li> <li>• Отсутствие эффекта выравнивания контура лица</li> <li>• Нейропатические нарушения</li> <li>• Сосудистые нарушения</li> <li>• Нарушение структуры и пигментации кожи</li> <li>• Возникновение узелковых уплотнений в отдельных участках.</li> </ul>                      | Уровень вводимого геля должен соответствовать подкожно-жировому слою                                                                                   |
| Введение слишком большого объема имплантационного материала (более 1,0 мл в отдельно взятой анатомической зоне) | Избыточное скопление и распространение введенного геля в плоскости подкожного жирового слоя или в более глубоких слоях в самой зоне коррекции или за ее пределами. Миграции материала способствует также проведение КИП в функционально активных зонах                                                                 | Вторичная контурная деформация мягких тканей лица за счет: <ul style="list-style-type: none"> <li>• гиперкоррекции;</li> <li>• неравномерности поверхности рельефа (контурирование) при смещении избыточной массы геля;</li> <li>• ишемических расстройств в тканях (из-за чрезмерного сдавливания сосудов);</li> <li>• структурных изменений кожи</li> </ul> | Необходимо строго придерживаться общих положений методики КИП                                                                                          |
| Неравномерное распределение материала в тканях                                                                  | Скопление геля в отдельных участках обрабатываемой зоны                                                                                                                                                                                                                                                                | Возникновение гелевых кист и неровностей скорректированного контура лица                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Необходимо строго придерживаться общих положений методики КИП                                                                                          |
| <b>Несоблюдение основных технических правил КИП</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                        |
| Неравномерное распределение материала в тканях                                                                  | Скопление геля в отдельных участках обрабатываемой зоны                                                                                                                                                                                                                                                                | Возникновение гелевых кист и неровностей в области, подвергшейся КИП                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Необходимо соблюдение правильной техники введения                                                                                                      |
| Проведение вмешательств в зоне проведенной коррекции                                                            | Травмирование или инфицирование расположенного в тканях имплантационного материала при анестезии, санации воспалительного очага и пр.                                                                                                                                                                                  | Развитие воспалительного процесса                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Оперативные вмешательства в зоне имплантации должны проводиться строго по показаниям, по возможности атравматично, с соблюдением правил асептики       |
| Применение двух несовместимых материалов для КИП                                                                | Отсутствие биосовместимости примененных материалов                                                                                                                                                                                                                                                                     | Воспалительно-аллергические реакции на инородное тело                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Следует избегать в одной зоне сочетания рассасывающихся материалов с веществами, не поддающимися биодеградации                                         |

Примечание. \*КИП — контурная инъекционная пластика.

Описанные методы профилактики и лечения осложнений предотвращают возникновение нежелательных реакций, связанных с врачебными ошибками и техникой инъекции, а также фактором пациента. Однако важную роль в профилактике осложнений играет также выбор препарата для проведения контурной инъекционной пластики лица в соответствии с потребностями пациента, анатомическими особенностями корректируемой зоны.

Научное сообщество ведет постоянное обсуждение свойств оптимального филлера. В табл. 3 представлены физические свойства филлеров и клинические характеристики, на которые они влияют.

Для объяснения природы этих параметров следует принимать во внимание 4 основных реологических показателя:

- $G^*$  (твердость или жесткость);
- $G'$  (эластичность, упругость);
- $G''$  (вязкость);
- тангенс  $\delta$  (соотношение вязкости и эластичности).

$G'$  представляет собой часть энергии, сохраняемой гелем при его деформации для последующего восстановления формы, таким образом характе-

Таблица 3. Оптимальные свойства филлеров

Table 3. Optimal properties of fillers

| Физические свойства       | Желаемые характеристики   |
|---------------------------|---------------------------|
| Вязкость                  | Легкость введения         |
| Когезивность              | Распределяемость в тканях |
| Эластичность              | Восстановление формы      |
| Вязкоупругие свойства     | Устойчивость к деформации |
| Устойчивость к деградации | Длительный эффект         |

ризуя эластичность. С точки зрения практического применения в косметологии, идеальным сочетанием реологических свойств препарата является преобладание твердости над упругостью с сохранением оптимальных вязких свойств, что позволяет гелю подвергаться растяжению, сжатию и скручиванию с последующим восстановлением исходной формы. Повышение эластичности препарата обеспечивает его лифтинговые свойства [49].

Немаловажен источник ГК. Современные технологии позволяют получать животную ГК, а также путем бактериальной ферментации (рекомбинантный). Рекомбинантное сырье характеризуется меньшей иммуногенностью и большей степенью очистки, по

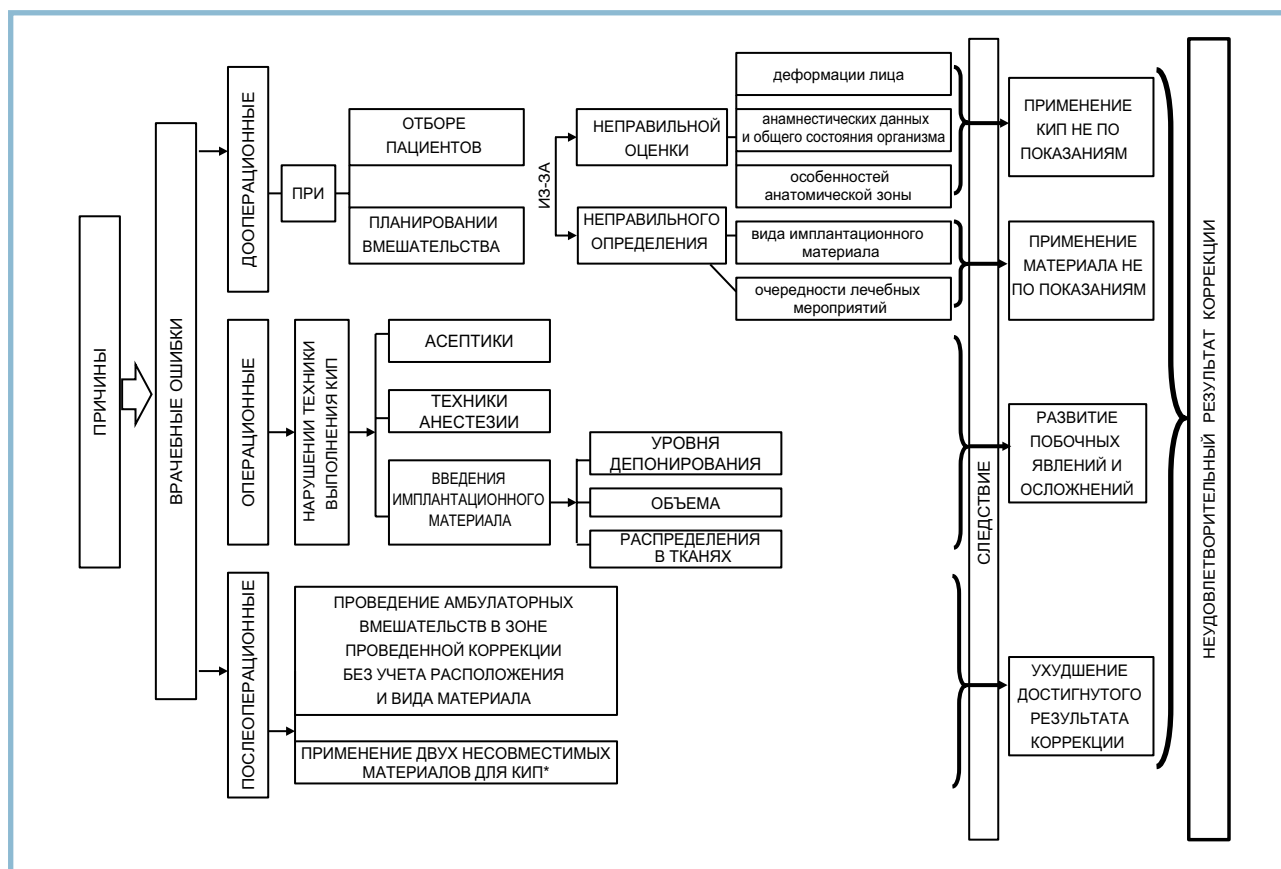


Рис. 27. Причины развития осложнений на фоне применения филлеров на основе ГК.

\*КИП — контурная инъекционная пластика.

Fig. 27. The reasons for the development of complications due to the use of fillers based.

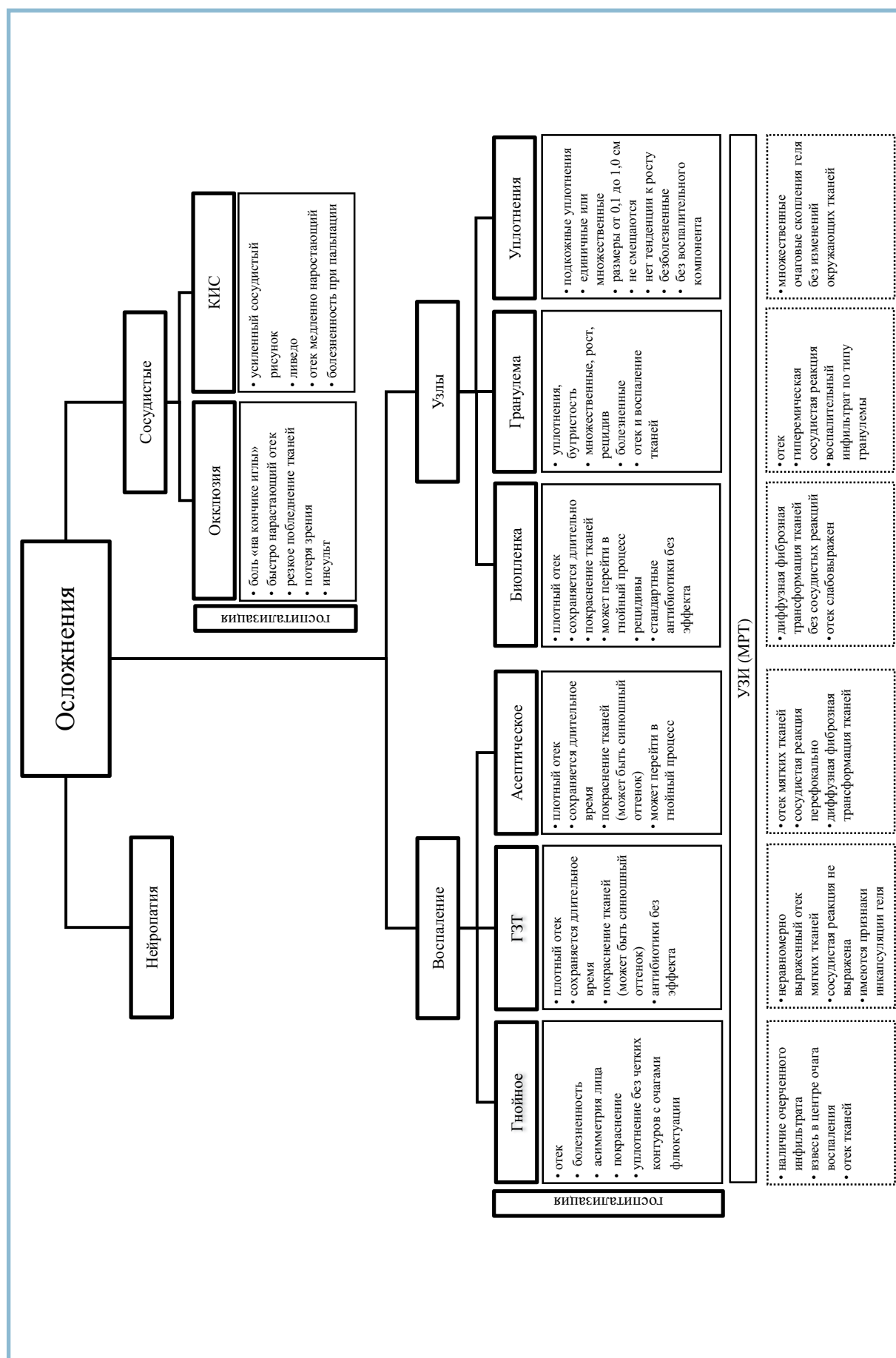


Рис. 28. Дифференциальная диагностика осложнений.

Fig. 28. Differential diagnosis of complications.

Таблица 4. Реологические свойства филлеров линейки Juvederm *in vitro* (среднее  $\pm$  CO)\*Table 4. Rheological properties of fillers of the Juvederm line *in vitro* (mean  $\pm$  SD)\*

| Продукт  | G' при 5 Гц $\pm$ 5% | G'' при 5 Гц | Максимальное поглощение воды, % | Концентрация ГК, мг/мл |
|----------|----------------------|--------------|---------------------------------|------------------------|
| Volite   | 166                  | 12 $\pm$ 2,5 | <100                            | 12                     |
| Volbella | 274                  | 18 $\pm$ 2,5 | 133                             | 15                     |
| Volift   | 317                  | 24 $\pm$ 2,5 | 184                             | 17,5                   |
| Voluma   | 353                  | 35 $\pm$ 10  | 227                             | 20                     |

Примечание. \*По материалам С. Нее и соавт. (2015) [Rheological Properties and In Vivo Performance Characteristics of Soft Tissue Fillers] и внутренним данным компании «Allergan».

этой причине является предпочтительным способом производства.

Нестабилизированная ГК обладает относительно быстрой биодegradацией. Однако разработка технологии перекрестного связывания цепей ГК позволила решить одновременно две задачи: получить длительный эффект от процедуры и контролировать реологические свойства геля, в частности, вязкость, поскольку увеличение количества перекрестных связей способствует повышению плотности геля.

Препараты Juvederm, Vycross (Juvederm Volite, Juvederm Volbella with Lidocaine, Juvederm Volift with Lidocaine, Juvederm Voluma with Lidocaine) представляют собой патентованную смесь длинных (~2—3 МДа) и коротких (~0,5—1 МДа) цепей высокомолекулярной ГК. Филлеры Juvederm коллекции Vycross отличаются оптимальным сочетанием показателей когезивности и эластичности, что обеспечивает возможности работы в различных зонах. Последнее особенно важно для профилактики осложнений, так как современные экспертные консенсусы не рекомендуют «наслоение» препаратов, т.е. введение в одну и ту же зону продуктов, произведенных по разным технологиям [49]. Характеристики филлеров Vycross представлены в табл. 4. Все продукты линейки содержат лидокаин в качестве анестетика.

По данным исследования С. Нее и соавт. [50], увеличение G' в линейке филлеров, произведенных по одной технологии, повышает лифтинговые свойства препарата. запатентованная технология производства продуктов коллекции Vycross обеспечивает высокую длительность эстетического эффекта от процедуры. Так, эффект филлера Juvederm Voluma сохраняется до 2 лет [51], Juvederm Volift — до 18 мес. [52], для Juvederm Volbella это время достигает 12 мес. [53].

В качестве сшивающего агента для создания перекрестных связей, направленных на стабилизацию и улучшение физических свойств препарата в большинстве филлеров на основе ГК применяется 1,4-бутандиглицидиловый эфир (BDDE). К. De Boulle и соавт. [54] представили анализ токсичности BDDE, который применяется в технологии Vycross для создания поперечных связей между ГК в составе филлера. По результатам анализа признаки острой и хронической токсичности отсутствовали [54]. Доказано, что после реакции с ГК эпоксидные группы эфира нейтрализуются, а непрореагировавший BDDE об-

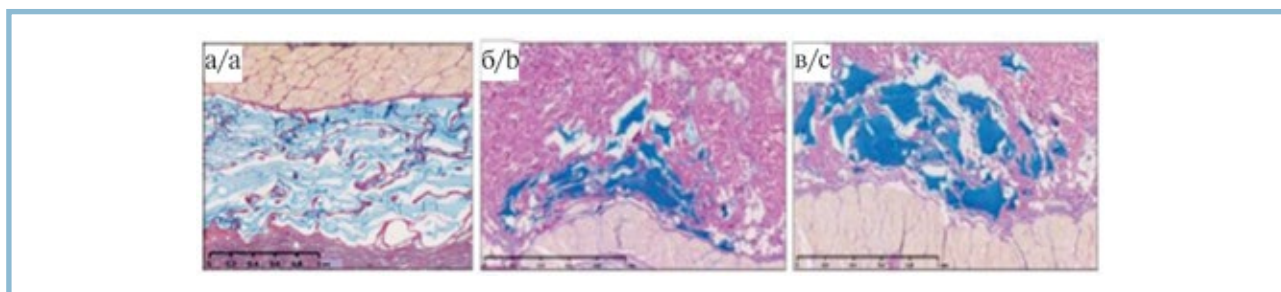
наруживается лишь в следовых количествах (менее 2 мг/л) [54]. Подобные следовые количества эфира расцениваются FDA как безопасные; также стоит отметить, что BDDE в организме гидролизует до веществ, встречающихся в коже в физиологических условиях. Многочисленные исследования с участием более 9000 пациентов, проходивших процедуры с применением филлеров на основе поперечно-сшитых ГК показывают высокий профиль безопасности и благоприятную переносимость.

На свойства препарата могут оказывать влияние не только его физические характеристики, но и качество производственного процесса, что может быть связано с риском нежелательных явлений. Данные исследований производителя Juvederm демонстрируют, что содержание белковых примесей, бактериального эндотоксина и нуклеиновых кислот, а также уровень микробиологического загрязнения неизменны и гораздо ниже лимитов фармакопей. Филлеры Juvederm подвергаются строгим испытаниям, гарантирующим безопасность, качество и соответствие требованиям [55, 56].

Результаты исследований *in vitro* показывают, что ГК без перекрестных связей (сырьё длинных (~2—3 МДа) и коротких (~0,5—1 МДа) цепей высокомолекулярной ГК), используемая при производстве филлеров Juvederm, а также продукты Juvederm, произведенные на ее основе, не стимулируют иммунный ответ [57, 58]. Иммунный ответ возможен, например, в случае микробной контаминации во время инъекции или из очагов хронической инфекции [59].

Филлеры Vycross характеризуются превосходной тканевой интеграцией при отсутствии какой-либо иммунной реакции *in vivo* (рис. 29) [50].

Все препараты Juvederm прошли оценку безопасности и эффективности в международных рандомизированных клинических исследованиях. А. Rivkin и соавт. [3] проводили оценку Juvederm Volbella при коррекции губ и периоральной области (n=168). Через 3 мес. после процедуры 80,3% пациентов указывали на то, что удовлетворены результатами вмешательства. Через год число таких пациентов составляло более 50% и возрастало до 94% при повторном проведении процедуры. Был продемонстрирован отличный профиль безопасности. Результаты исследования эффективности Juvederm Volbella при коррекции в инфраорбитальной обла-



**Рис. 29. Интеграция филлеров в подкожные ткани через 4 нед. после инъекции.**

На изображении представлены ткани в окраске по Ван Гизону и коллоидным железом. Синий цвет — гиалуроновая кислота, розовый — соединительная ткань, коричневый — мышцы. Визуализируется высокая степень интеграции в окружающие ткани филлеров Juvederm Voluma (а), Juvederm Volbella (б) и Juvederm Volift (в).

**Fig. 29. Subdermal integration of fillers 4 weeks past injection.**

сти, проведенное F. Niforos (2017), а также S. Hilton и соавт. [61] и другими авторами [3, 60, 62] при инъекционной пластике губ, показывают схожие с представленными выше результатами. Эффективность и безопасность Juvederm Volite исследованы F. Niforos и соавт. [63]. В слепом исследовании принял участие 131 пациент с признаками грубости и снижения эластичности кожи щек. Оценка по шкале текстуры кожи Аллерган (Allergan Skin Roughness Scale (ASRS)) показала улучшение данного показателя у 93,8%, 83,1% и 52,3% пациентов с исходной оценкой «грубая кожа» через 1, 4 и 6 месяцев после процедуры. Кроме того, через 9 мес. наблюдения отмечено статистически значимое повышение увлажненности кожи ( $p < 0,01$ ). В проспективном исследовании M. Cavallini и соавт. [64] с участием 40 женщин при использовании цифрового анализа поверхности кожи (Digital Analysis of the Cutaneous Surface — DACS) показано улучшение текстуры кожи через 45 дней (среднее улучшение  $25,9 \pm 9,2\%$ ) и 6 мес ( $30,7 \pm 18,2\%$ ) после процедуры.

J. Few и соавт. [51] в простом слепом исследовании с участием 235 пациентов, у которых наблюдался дефицит объема средней трети лица, проведена оценка корректирующих свойств Juvederm Voluma. Положительную оценку по шкале общего эстетического улучшения (Global Aesthetic Improvement Scale — GAIS) отметили 92,8 и 79,0% через 6 и 24 мес. соответственно, повышение удовлетворенности внешним видом наблюдалась у 89,8 и 75,8% пациентов в указанные сроки оценки. Желаемый результат сохранялся у 67,8% через 6 мес. после коррекции и у 49,0% пациентов через 2 года.

В проспективном исследовании M. Sattler и соавт. [65] проведена оценка коррекции морщин в носогубной зоне с применением препарата Juvederm Volift ( $n=70$ ). Результаты показывают, что эффект процедуры сохранялся на удовлетворительном уровне в течение 12 мес после вмешательства, кроме того, продемонстрирована высокая удовлетворенность пациентов процедурой. В схожем исследовании S. Day-

an и соавт. [52] оценка коррекции у 123 пациентов проводилась по шкале выраженности носогубных складок (Nasolabial folds Severity Scale — NLFSS). По результатам отмечено улучшение значения NLFSS от исходного у 93, 85 и 59% пациентов при оценке через 6, 9 и 18 мес. после процедуры соответственно. Через 18 мес 68% пациентов оставались удовлетворены результатом.

В перечисленных клинических исследованиях филлеров Juvederm отмечена их высокая эффективность. Также результаты свидетельствуют о сохранении стабильного профиля безопасности: ни в одном из протоколов не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений.

Таким образом, коллекция гелей на основе ГК Juvederm представляет собой универсальный комплексный инструмент для выполнения различных задач при проведении контурной инъекционной пластики лица.

*Данная информация предоставлена в качестве информационной поддержки врачам. Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: ООО «Аллерган СНГ САРЛ» Российская Федерация, 109004, г. Москва, ул. Станиславского, д. 21, стр. 2, помещение №1. По телефону: 8-800-250-98-25 (звонки по России бесплатны), по факсу: 8-800-250-98-26, по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. [Juvéderm® Volite имплантат внутридермальный — ФСЗ 2012/13569, «Аллерган», Франция, Juvéderm® Volift® with Lidocaine имплантат внутридермальный с лидокаином, Juvéderm® Volift® Retouch имплантат внутридермальный — РЗН 2013/412, «Аллерган», Франция]; [Juvéderm® Voluma® with Lidocaine имплантат внутридермальный с лидокаином — ФСЗ 2012/13571, «Аллерган», Франция]; [Juvéderm® Volbella® with Lidocaine имплантат внутридермаль-*

ный с лидокаином — ФСЗ 2012/13569, «Аллерган», Франция]. [Имплантат внутридермальный Juvéderm® ULTRA. Варианты исполнения: Juvéderm® ULTRA 2, Juvéderm® ULTRA 3, Juvéderm® ULTRA 4, Juvéderm® ULTRA Smile — ФСЗ 2009/03997, «Аллерган», Франция]. Адрес: ООО «Аллерган СНГ САРЛ»: Российская Федерация, 109004, г. Москва, ул. Станиславско-

го, дом 21, строение 2, Тел.: +7(495)9740353. [www.allergan.ru](http://www.allergan.ru) или [allerganaesthetics.ru](http://allerganaesthetics.ru). RU-JUV-1950038

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflict of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Klein AW, Elson ML. The History of Substances for Soft Tissue Augmentation. *Dermatologic Surgery*. 2000;26(12):1096-1105. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2000.00512.x>
- Monheit G, Beer K, Hardas B, et al. Safety and Effectiveness of the Hyaluronic Acid Dermal Filler VYC-17.5L for Nasolabial Folds: Results of a Randomized, Controlled Study. *Dermatol Surg*. 2018;44(5):670-678. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001529>
- Rivkin A, Weinkle SH, Hardas B, et al. Safety and Effectiveness of Repeat Treatment With VYC-15L for Lip and Perioral Enhancement: Results From a Prospective Multicenter Study. *Aesthetic Surgery Journal*. 2018 January. <https://doi.org/10.1093/asjour/sjy019>
- Stojanović L, Majdić N. Effectiveness and safety of hyaluronic acid fillers used to enhance overall lip fullness: A systematic review of clinical studies. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(2):436-443. <https://doi.org/10.1111/jocd.12861>
- Nusgens BV. Acide hyaluronique et matrice extracellulaire : une molécule primitive ? *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2010;137:S3-S8. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(10\)70002-8](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70002-8)
- Ascher B, Cerceau M, Baspeyras M, Rossi B. Les comblements par l'acide hyaluronique. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2004;49(5):465-485. <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2004.09.001>
- Fraser JRE, Laurent TC, Laurent UBG. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *Journal of Internal Medicine*. 1997;242(1):27-33. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x>
- Fraser JR, Dahl LB, Kimpton WG, Cahill RN, Brown TJ, Vakakis N. Elimination and subsequent metabolism of circulating hyaluronic acid in the fetus. *J Dev Physiol*. 1989;11(4):235-242.
- Fraser JR, Laurent TC. Turnover and metabolism of hyaluronan. *Ciba Found Symp*. 1989;143:41-53;discussion 53-59, 281-285.
- Laurent TC. Biochemistry of Hyaluronan. *Acta Oto-Laryngologica*. 1987;104(sup442):7-24. <https://doi.org/10.3109/00016488709102833>
- Laurent TC, Dahl IMS, Dahl LB, et al. The Catabolic Fate of Hyaluronic Acid. *Connective Tissue Research*. 1986;15(1-2):33-41. <https://doi.org/10.3109/03008208609001971>
- Fraser JRE, Laurent TC, Engström-Laurent A, Laurent UBG. Elimination of hyaluronic acid from the blood stream in the human. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1984;11(1):17-25. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1984.tb00235.x>
- Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, et al. Treatment of Soft Tissue Filler Complications: Expert Consensus Recommendations. *Aesth Plast Surg*. 2018;42(2):498-510. <https://doi.org/10.1007/s00266-017-1063-0>
- Alam M, Dover JS. Management of Complications and Sequelae with Temporary Injectable Fillers. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2007;120(Supplement): 98S-105S. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000248859.14788.60>
- Pavlicic T, Funt D. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *CCID*. 2013 December;295. <https://doi.org/10.2147/CCID.S50546>
- Vedamurthy M. Beware what you inject: Complications of injectables—dermal fillers. *J Cutan Aesthet Surg*. 2018;11(2):60. [https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS\\_68\\_18](https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS_68_18)
- Lempert G, Rullan PP, Gauthier-Hazan N. Avoiding and Treating Dermal Filler Complications. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006;118(Suppl): 92S-107S. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000234672.69287.77>
- Bailey SH, Cohen JL, Kenkel JM. Etiology, Prevention, and Treatment of Dermal Filler Complications. *Aesthetic Surgery Journal*. 2011;31(1):110-121. <https://doi.org/10.1177/1090820X10391083>
- De Boulle K, Heydenrych I. Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment. *CCID*. 2015 April;205. <https://doi.org/10.2147/CCID.S80446>
- Funt D, Pavlicic T. Dermal Fillers in Aesthetics: An Overview of Adverse Events and Treatment Approaches. *Plastic Surgical Nursing*. 2015;35(1):13-32. <https://doi.org/10.1097/PSN.0000000000000087>
- DeLorenzi C. Complications of Injectable Fillers, Part 2: Vascular Complications. *Aesthetic Surgery Journal*. 2014;34(4):584-600. <https://doi.org/10.1177/1090820X14525035>
- DeLorenzi C. Complications of Injectable Fillers, Part I. *Aesthetic Surgery Journal*. 2013;33(4):561-575. <https://doi.org/10.1177/1090820X13484492>
- Fitzgerald R, Bertucci V, Sykes J, Duplexchain J. Adverse Reactions to Injectable Fillers. *Facial Plast Surg*. 2016;32(05):532-555. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592340>
- Signorini M, Liew S, Sundaram H, et al. Global Aesthetics Consensus: Avoidance and Management of Complications from Hyaluronic Acid Fillers—Evidence- and Opinion-Based Review and Consensus Recommendations. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2016;137(6):961e-971e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000002184>
- Glass GE, Tzafetta K. Optimising treatment of Bell's Palsy in primary care: the need for early appropriate referral. *Br J Gen Pract*. 2014;64(629):e807-e809. <https://doi.org/10.3399/bjgp14X683041>
- Park SW, Woo SJ, Park KH, Huh JW, Jung C, Kwon O-K. Iatrogenic Retinal Artery Occlusion Caused by Cosmetic Facial Filler Injections. *American Journal of Ophthalmology*. 2012;154(4):653-662.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.04.019>
- Cassuto D, Marangoni O, De Santis G, Christensen L. Advanced Laser Techniques for Filler-Induced Complications. *Dermatologic Surgery*. 2009;35:1689-1695. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01348.x>
- Cox SE. Clinical Experience With Filler Complications. *Dermatologic Surgery*. 2009;35:1661-1666. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01345.x>
- Rzany B, Becker-Wegerich P, Bachmann F, Erdmann R, Wollina U. Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid-based fillers: a review and a recommendation for use. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2009;8(4):317-323. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2009.00462.x>
- Griepentrog GJ, Lucarelli MJ, Burkat CN, Lemke BN, Rose JG. Periorbital Edema following Hyaluronic Acid Gel Injection: A Retrospective Review. *Am J Cosmet Surg*. 2011;28(4):251-254. <https://doi.org/10.1177/074880681102800408>
- Rohrich RJ, Monheit G, Nguyen AT, Brown SA, Fagien S. Soft Tissue Filler Complications: The important role of biofilms. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2010 January 1. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181cb4620>
- Costerton JW. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. *Science*. 1999;284(5418):1318-1322. <https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1318>
- Shiau A, Wu C. The Inhibitory Effect of Staphylococcus epidermidis Slime on the Phagocytosis of Murine Peritoneal Macrophages Is Interferon-Independent. *Microbiology and Immunology*. 1998;42(1):33-40. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1998.tb01966.x>
- Singh R, Ray P, Das A, Sharma M. Role of persisters and small-colony variants in antibiotic resistance of planktonic and biofilm-associated Staphylo-

- coccus aureus: an in vitro study. *Journal of Medical Microbiology*. 2009; 58(8):1067-1073.  
https://doi.org/10.1099/jmm.0.009720-0
35. Flemming HC. Biofouling in water systems — cases, causes and counter-measures. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2002;59(6):629-640.  
https://doi.org/10.1007/s00253-002-1066-9
  36. Monheit GD, Rohrich RJ. The Nature of Long-Term Fillers and the Risk of Complications. *Dermatologic Surgery*. 2009;35:1598-1604.  
https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01336.x
  37. Wagner R, Fakhro A, Cox J, Izaddoost S. Etiology, Prevention, and Management of Infectious Complications of Dermal Fillers. *Seminars in Plastic Surgery*. 2016;30(02):083-086.  
https://doi.org/10.1055/s-0036-1580734
  38. Beer K, Avelar R. Relationship Between Delayed Reactions to Dermal Fillers and Biofilms: Facts and Considerations. *Dermatologic Surgery*. 2014; 40(11):1175-1179.  
https://doi.org/10.1097/01.DSS.0000452646.76270.53
  39. Bjarsholt T, Tolker-Nielsen T, Givskov M, Janssen M, Christensen LH. Detection of Bacteria by Fluorescence in Situ Hybridization in Culture-Negative Soft Tissue Filler Lesions. *Dermatologic Surgery*. 2009;35:1620-1624.  
https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01313.x
  40. Hou W, Sun X, Wang Z, Zhang Y. Biofilm-Forming Capacity of Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, and Pseudomonas aeruginosa from Ocular Infections. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(9):5624.  
https://doi.org/10.1167/iovs.11-9114
  41. Golińska E. Virulence factors of Enterococcus strains isolated from patients with inflammatory bowel disease. *WJG*. 2013;19(23):3562.  
https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i23.3562
  42. Walker TJ, Toriumi DM. Analysis of Facial Implants for Bacterial Biofilm Formation Using Scanning Electron Microscopy. *JAMA Facial Plast Surg*. 2016;18(4):299.  
https://doi.org/10.1001/jamafacial.2016.0279
  43. Cassuto D, Sundaram H. A Problem-Oriented Approach to Nodular Complications from Hyaluronic Acid and Calcium Hydroxylapatite Fillers: Classification and Recommendations for Treatment. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2013;132:48S-58S.  
https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31829e52a7
  44. Hoffmann N, Lee B, Hentzer M, et al. Azithromycin Blocks Quorum Sensing and Alginate Polymer Formation and Increases the Sensitivity to Serum and Stationary-Growth-Phase Killing of Pseudomonas aeruginosa and Attenuates Chronic P. aeruginosa Lung Infection in Cfr/Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007;51(10):3677-3687.  
https://doi.org/10.1128/AAC.01011-06
  45. Rzany B, DeLorenzi C. Understanding, Avoiding, and Managing Severe Filler Complications. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;136:196S-203S.  
https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001760
  46. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M, Eisemann-Klein M, Zimmermann U, Duffy DM. Foreign Body Granulomas after All Injectable Dermal Fillers: Part 1. Possible Causes. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2009; 123(6):1842-1863.  
https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31818236d7
  47. Lemperle G, Gauthier-Hazan N. Foreign Body Granulomas after All Injectable Dermal Fillers: Part 2. Treatment Options. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2009;123(6):1864-1873.  
https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181858f4f
  48. Rouso JJ, Pitman MJ. Enterococcus faecalis Complicating Dermal Filler Injection: A Case of Virulent Facial Abscesses. *Dermatologic Surgery*. 2010; 36(10):1638-1641.  
https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2010.01699.x
  49. Heydenrych I, Kapoor KM, De Boule K, et al. A 10-point plan for avoiding hyaluronic acid dermal filler-related complications during facial aesthetic procedures and algorithms for management. *CCID*. 2018;11:603-611.  
https://doi.org/10.2147/CCID.S180904
  50. Hee CK, Shumate GT, Narurkar V, Bernardin A, Messina DJ. Rheological Properties and In Vivo Performance Characteristics of Soft Tissue Fillers. *Dermatologic Surgery*. 2015;41:S373-S381.  
https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000536
  51. Few J, Cox SE, Paradkar-Mitragotri D, Murphy DK. A Multicenter, Single-Blind Randomized, Controlled Study of a Volumizing Hyaluronic Acid Filler for Midface Volume Deficit: Patient-Reported Outcomes at 2 Years. *Aesthet Surg J*. 2015;35(5):589-599.  
https://doi.org/10.1093/asj/sjv050
  52. Dayan S, Maas CS, Grimes PE, et al. Safety and Effectiveness of VYC-17.5L for Long-term Correction of Nasolabial Folds. *Aesthetic Surgery Journal*. 2019 July:sjz200.  
https://doi.org/10.1093/asj/sjz200
  53. Niforos F, Acquilla R, Ogilvie P, et al. A Prospective, Open-Label Study of Hyaluronic Acid-Based Filler With Lidocaine (VYC-15L) Treatment for the Correction of Infraorbital Skin Depressions. *Dermatologic Surgery*. 2017; 43(10):1271-1280.  
https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001127
  54. De Boule K, Glogau R, Kono T, et al. A Review of the Metabolism of 1,4-Butanediol Diglycidyl Ether-Crosslinked Hyaluronic Acid Dermal Fillers. *Dermatologic Surgery*. 2013;39(12):1758-1766.  
https://doi.org/10.1111/dsu.12301
  55. Allergan Data on File 003: VOLBELLA. *Investigation*. 2014 Nov.
  56. European Pharmacopeia Monograph number 1472. Accessed on: 10 Oct 2019. Available at: <http://www.simpex-inter.ch/data/files/Sodium%20hyaluronate.pdf>
  57. Baeva LF, Lyle DB, Rios M, Langone JJ, Lightfoote MM. Different molecular weight hyaluronic acid effects on human macrophage interleukin-1 $\beta$  production: Effects of Lmw+Ha on Human Monocytes. *J Biomed Mater Res*. 2014;102(2):305-314.  
https://doi.org/10.1002/jbm.a.34704
  58. Lyle DB, Breger JC, Baeva LF, et al. Low molecular weight hyaluronic acid effects on murine macrophage nitric oxide production. *J Biomed Mater Res*. 2010;9999A:NA-NA.  
https://doi.org/10.1002/jbm.a.32760
  59. Hee C, et al. Role of bacteria on the in vitro immune response to hyaluronic acid fillers. Presented at the 76th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. *Dermatology* (San Diego, CA). 2018 February 16-20.
  60. Dong Y, Arif A, Olsson M, et al. Endotoxin free hyaluronan and hyaluronan fragments do not stimulate TNF- $\alpha$ , interleukin-12 or upregulate co-stimulatory molecules in dendritic cells or macrophages. *Sci Rep*. 2016;6(1):36928.  
https://doi.org/10.1038/srep36928
  61. Hilton S, Sattler G, Berg A-K, Samuelson U, Wong C. Randomized, Evaluator-Blinded Study Comparing Safety and Effect of Two Hyaluronic Acid Gels for Lips Enhancement. *Dermatologic Surgery*. 2018;44(2):261-269.  
https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001282
  62. Dermal Fillers Approved by the Center for Devices and Radiological Health. Accessed on: 20 Sep 2019. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/cosmetic-devices/dermal-fillers-approved-center-devices-and-radiological-health#approved>
  63. Niforos F, Ogilvie P, Cavallini M, et al. VYC-12 Injectable Gel Is Safe And Effective For Improvement Of Facial Skin Topography: A Prospective Study. *CCID*. 2019;12:791-798.  
https://doi.org/10.2147/CCID.S216222
  64. Cavallini M, Papagni M, Ryder TJ, Patalano M. Skin Quality Improvement With VYC-12, a New Injectable Hyaluronic Acid: Objective Results Using Digital Analysis. *Dermatologic Surgery*. 2019 March 1.  
https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001932
  65. Sattler G, Philipp-Dormston WG, Van Den Elzen H, et al. A Prospective, Open-Label, Observational, Postmarket Study Evaluating VYC-17.5L for the Correction of Moderate to Severe Nasolabial Folds Over 12 Months. *Dermatologic Surgery*. 2017;43(2):238-245.  
https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000939

Поступила

Received

Принята в печать

Accepted