

ИНЪЕКЦИОННЫЕ НЕЙРОТОКСИНЫ И ФИЛЛЕРЫ: «БЕСПЛАТНЫЙ СЫР БЫВАЕТ ТОЛЬКО В МЫШЕЛОВКЕ»

Джейсон Эмер
(Jason Emer)

Хейди Уолдорф
(Heidi Waldorf)

Department of Dermatology,
Mount Sinai School of Medicine
(США)

Emer J., Waldorf H. Injectable neurotoxins and fillers: there is no free lunch. Clin Dermatol. 2011; 29, 6: 678–690.

© 2011 Elsevier Inc. Печатается с разрешения издателя.

Все права на публикацию и распространение в России и странах СНГ настоящей статьи принадлежат ООО «Рид Элсивер».

Введение

Реалии современного рынка эстетических услуг таковы, что пациенты хотят достичь максимально возможного омоложения минимально инвазивным путем. Экономические и социальные факторы способствуют снижению спроса на серьезные пластические операции. По статистике национальной информационной службы Американского общества пластических хирургов (American Society of Plastic Surgeons — ASAPS), в 2009 г. американцами было потрачено приблизительно 10 миллиардов долларов на проведение 12,5 миллионов косметологических процедур: 11 миллионов из них являлись малоинвазивными, 1,5 миллиона относились к хирургическим вмешательствам [1]. По сравнению с 2000 г. общее количество косметологических процедур возросло на 69%, при этом число оперативных вмешательств в области пластической хирургии сократилось на 20%, а количество нехирургических процедур возросло на 99%. Первое и второе место по популярности среди малоинвазивных процедур занимали инъекции ботулинического токсина типа А и филлеров, их количество возросло на 509% и 164% соответственно. С ростом популярности нехирургических методов лечения ими стали заниматься врачи без базового косметологического образования, обещающие пациентам недорогие безболезненные процедуры, не требующие восстановительного периода, имеющие долгосрочный эффект. Эти процедуры такие «специалисты» предлагают провести «быстро и практически даром». Но бывает ли в действительности «бесплатный сыр вне мышеловки»? Как и любое хирургическое вмешательство, малоинвазивные процедуры также сопряжены с определенным риском побочных эффектов, которые не являются такой уж редкостью, хотя в большинстве случаев носят умеренный и преходящий характер. В данной публикации описаны побочные эффекты, связанные с введением нейротоксинов и филлеров, а также оптимальные способы их профилактики, диагностики и лечения.

Осложнения инъекций нейротоксинов

Общие вопросы: системный ботулизм и активность нейротоксинов

В большом количестве публикаций демонстрируется безопасность и эффективность использования ботулинического токсина в коррекции морщин на лице. Хотя высказывались опасения по поводу возможности развития системных эффектов ботулизма при использовании нейротоксинов, на сегодняшний день нет описания случаев летального исхода у пациентов, которым проводили терапию по эстетическим показаниям [2–4]. Летальная доза ботулинического токсина типа А для человека весом в 70 кг составляет 2500–3000 ЕД (для так называемых 100-единичных токсинов), что значительно превышает дозы, обычно используемые в косметологии (<100 ЕД) [5–7]. Несмотря на это, в апреле 2009 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США выдвинуло требование о нанесении на этикетки нейротоксинов в черной рамке специального предупреждения о возможных эффектах дистанционного распространения токсина, которые проявляются в промежуток времени от нескольких часов до нескольких недель после инъекции. Следствием распространения токсина могут стать опасные для жизни затруднения глотания и дыхания, хотя случаев возникновения подобных серьезных побочных эффектов при использовании препаратов ботулотоксина в

дерматологической практике в рекомендованных дозах не описано. Большая часть данных, касающихся серьезных побочных эффектов, относится к терапевтической, а не к косметологической практике.

К настоящему времени подтверждена эффективность и безопасность всех используемых в настоящее время препаратов нейротоксинов в процедурах коррекции морщин, однако каждый из препаратов является уникальным. В клинической практике они не являются взаимозаменяемыми при использовании фиксированного соотношения доз, так как все препараты имеют особенности биологического действия. Один флакон onabotulinumtoxinA (BoNTA-ONA — Botox Cosmetic, Allergan Pharmaceuticals, США) содержит 50 или 100 ЕД ботулотоксина, в то время как флакон abobotulinumtoxinA (BoNTA-ABO — Dysport, Medicis Aesthetics Inc, США) (в странах Европы препарат представляет компания-производитель Ipsen, Франция. — Прим. редактора перевода) содержит 300 или 500 ЕД, а потому в литературе приводятся различные коэффициенты пересчета доз BoNTA-ONA:BoNTA-ABO.

Опыт показывает, что различия во времени начала действия, продолжительности эффекта, диффузии и способности к распространению, определяющие показатели безопасности у представленных на рынке препаратов нейротоксинов, обусловлены различными физическими свойствами. В США в настоящее время только BoNTA-ONA и BoNTA-ABO разрешены для использования в эстетических целях на лице, хотя третий ботулотоксин типа А — incobotulinumtoxinA (BoNTA-INCO — Xeomin, Merz Pharmaceuticals, Германия) был недавно разрешен в США для использования в терапии. Благодаря официальному разрешению в 2009 г. на использование BoNTA-ABO в лечении цервикальной дистонии и коррекции глабеллярных морщин, у американских врачей появилась первая альтернатива Ботоксу, однако безопасность и эффективность перехода от одного нейротоксина к другому остается неизученной. Только полное понимание различий в дозировке, приготовлении, хранении и иммуногенности препаратов может обеспечить сопоставимые результаты терапии с равноценной удовлетворенностью пациентов; хотя опыт практикующих врачей в технике инъекции, разведении и дозировании, хранении продукта, предупреждении и лечении потенциальных осложнений может отличаться [8].

RimabotulinumtoxinB (BoNTB-RIMA — Myobloc, Solstice Neurosciences, Inc., США) — препарат ботулинического токсина типа В в настоящее время разрешен в США только для лечения цервикальной дистонии [9–11]. Описан опыт применения BoNTB-RIMA вне зарегистрированных показаний — в эстетических процедурах на лице и при лечении гипергидроза [12–17]. Однако меньшая длительность эффекта, более выраженная диффузия токсина и повышенный риск побочных эффектов со стороны вегетативной нервной системы при использовании препарата в необходимых для обеспечения эффекта высоких дозах ограничили его применение в эстетической медицине, поэтому в данной статье речь о нем не идет [18–21].

Противопоказания и отбор пациентов

К относительным противопоказаниям для использования препаратов, блокирующих нервно-мышечную передачу, относятся нейромышечные заболевания в анамнезе, прием лекарственных препаратов, которые могут нарушать нервно-мышечную передачу (например, аминогликозидов, миорелаксантов или антихолинэргических средств), беременность и лактация, пожилой возраст (>65 лет), хирургические операции на лице в анамнезе, выраженная асимметрия лица, воспаление или инфекция в предполагаемом месте инъекции, птоз, избыточная вялость кожи, глубокие рубцы на коже и гиперчувствительность к любому компоненту в составе препарата (рис. 1). BoNTA-ABO, который включает лактозу и может содержать следы протеинов коровьего молока, противопоказан в случае аллергии на молоко, однако назначается пациентам с непереносимостью лактозы. Нейротоксины относятся к категории безопасности «С» в отношении применения при беременности (точно не установлено, имеют ли они отрицательное влияние на плод): у женщин, которым по недосмотру проводились процедуры с использованием BoNTA-ONA во время беременности, не отмечалось тератогенных эффектов [22–24]. Не известно, выделяется ли ботулинический токсин с грудным молоком, поэтому инъекции токсина во время беременности и лактации не проводятся.

Самым важным фактором, позволяющим избежать осложнений и неудовлетворенности результатом, является отбор пациентов. Если пациент ставит нереальные цели или имеет завышенные ожидания, его психологическое состояние нестабильно,

К настоящему времени подтверждена эффективность и безопасность всех используемых в настоящее время препаратов нейротоксинов в процедурах коррекции морщин, однако не стоит забывать, что каждый из препаратов является уникальным.



Рис. 1. Пациентка с птозом левого века, обратившаяся за проведением инъекции нейротоксина

Работа над ошибками

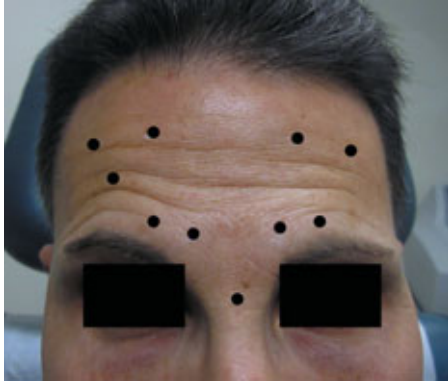


Рис. 2. Пациент с приподнятой правой бровью, в анамнезе которого нет хирургического вмешательства или инъекций нейротоксинов. Пациенту указано на асимметрию бровей, и разметка для инъекций нейротоксина была произведена с учетом разницы в положении бровей

присутствует страх перед процедурой, проведение терапии лучше отложить или вовсе от нее отказаться [2]. Пациентам необходимо сообщать о наличии у них асимметрии или птоза, возможно, того и другого, и не стоит гарантировать улучшение, не упоминая о возможных неблагоприятных явлениях (рис. 2). Некоторые пациенты боятся утратить способность к мимической экспрессии эмоций вследствие ослабления или паралича гиперактивных мышц, особенно если это представители публичных профессий (актеры, политики). Проведение инъекций в периоральной области может создать проблемы пациентам, для которых особое значение имеют сложные движения губ, например музыкантам, играющим на духовых инструментах. Таким пациентам инъекции нейротоксинов нужно проводить в щадящем режиме (низкие дозы токсина, коррекция определенных областей, причем не более одной области на процедуре) или в комбинации с другими методиками (инъекционной пластикой, лазерной терапией, использованием препаратов местного действия), что позволяет получать более предсказуемые результаты.

Распространенные нежелательные явления: боль, кровоизлияния, отеки. Адекватное обучение специалистов и грамотная техника инъекций — соблюдение этих условий позволяет ограничить число осложнений. Возникновение наиболее распространенных нежелательных явлений, таких как боль, кровоизлияния и отек, зависит, главным образом, от области коррекции и техники инъекций. Использование игл меньшего диаметра (30 или 32G), введение препарата под небольшим давлением могут способствовать снижению риска развития упомянутых явлений. В периорбитальной, периоральной зонах, а также в области век кожа очень тонкая, нежная, хорошо васкуляризованная, причем многие сосуды расположены близко к поверхности кожи и их легко повредить [25]. В плацебо контролируемом исследовании инъекций BoNTA-ONA в область «гусиных лапок» отек наблюдался у 11–25% пациентов, однако такие же показатели были и в группе плацебо [26]. По данным большинства имеющихся исследований, гематомы и экхимозы в местах инъекций возникают менее чем в 1% случаев инъекций BoNTA-ONA [25].

Образования экхимозов можно избежать, если пациент, при отсутствии жестких показаний, воздержится от приема препаратов, влияющих на свертываемость крови, таких как аспирин, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), лекарственных препаратов на основе растительного и животного сырья (витамин Е, рыбий жир, экстракты женьшеня, имбиря, гинкго, чеснока, кава-кавы, корневого сельдерея, зверобоя), а также от курения и приема алкоголя за 7–10 дней до процедуры [27–30]. Есть рекомендации относительно целесообразности приема до и после процедуры гомеопатических препаратов, содержащих арнику и бромелайн (в составе экстракта ананаса — растения семейства Bromeliaceae), или использования местных средств, содержащих витамин К, с целью уменьшения образования и ускорения рассасывания синяков. Однако для подтверждения эффективности таких рекомендаций необходимо проведение дальнейших исследований [31, 32]. Также могут быть полезными точечная компрессия и/или холодные компрессы сразу после инъекций. Пациентам с нарушениями гемостаза, сердечнососудистыми заболеваниями, тем, кто принимает антикоагулянты, необходимо проводить процедуры с особой осторожностью, однако без прекращения необходимого им лечения.

Болевые ощущения при введении нейротоксина варьируют по силе в зависимости от порога индивидуальной чувствительности. Однако неприятные ощущения можно минимизировать, ущипнув кожу перед инъекцией и вводя препарат медленно с помощью тонкой иглы (30 или 32G). Еще одна рекомендация — вводить иглу в устье сально-волосяного фолликула. Предварительная аппликационная анестезия или прикладывание льда рекомендуются в тех случаях, когда пациент нервничает или боится боли. Разведение препарата ботулотоксина раствором хлорида натрия с консервантом (бензиловым спиртом) вместо указанного в инструкции физиологического раствора без консерванта может способствовать сокращению болевых ощущений и не влияет на эффективность и безопасность процедуры [2, 33–36].

Системные реакции и головная боль

Системные реакции, включающие тошноту, общую слабость, чувство дискомфорта, гриппоподобные симптомы и высыпания в областях, отдаленных от места инъекции, в редких случаях наблюдаются после инъекций ботулинического токсина, проведенных как с целью лечения спастических расстройств, так и в косметологических процедурах. Они могут быть связаны с попаданием небольшого количества

токсина в системный кровоток [23, 24, 37]. В двух крупных исследованиях с участием более 300 пациентов, которым проводились инъекции BoNTA-ONA, только у 4 отмечалось развитие системной реакции (зуд — у 3 пациентов, высыпания — у одного) [38]. Развитие генерализованных проявлений может быть связано с гиперчувствительностью к любому из компонентов вводимого препарата, включая человеческий альбумин, лактозу, или к самому ботулиническому токсину. На сегодняшний день не описано ни одного случая развития анафилактической реакции, в том числе и со смертельным исходом, связанной с инъекцией ботулинического токсина типа А. В одном докладе приводится случай развития анафилаксии на введение смеси BoNTA-ONA с лидокаином женщине с хронической болью в шее и спине, однако маловероятно, что в данном случае причиной развития аллергической реакции стал именно ботулинический токсин [39]. Возможно, частота развития системных реакций и риск анафилаксии будут выше при лечении спастических или болевых расстройств, так как в этих случаях общая доза, используемая на процедуре, значительно выше тех доз, которые применяются в косметологии.

Головные боли, возникающие после введения нейротоксинов, обычно умеренны и не требуют специального лечения. Возникновение более выраженных, изнуряющих головных болей было описано у небольшого числа пациентов и связано, вероятно, с микротравмами от введения иглы в области лба или введением иглы до надкостницы. Эти боли разрешаются в течение нескольких дней, как с помощью анальгетиков, так и без лечения [40]. Некоторым пациентам может помочь симптоматическое лечение в виде холодных компрессов [37, 41]. Известно, что перикраниальные инъекции BoNTA-ONA являются безопасным методом лечения мигрени, рвоты, сопутствующей мигрени, и позволяют сократить прием препаратов для купирования болевого приступа [42, 43].

Птоз и асимметрия лица

Эстетические нежелательные последствия инъекций нейротоксинов в дерматокосметологии включают утрату мимики или неполный паралич мышц с сохранением остаточных морщин. Распространение токсина в прилегающие области может вызывать паралич нецелевых мышц с соответствующими функциональными и косметическими нарушениями (рис. 3). В инструкции к препарату BoNTA-ONA сообщается о развитии блефароптоза у 3% пациентов (из 405), в то время как в крупном многоцентровом исследовании описывается формирование птоза у 5,4% пациентов (у 11 из 203), которым проводилась коррекция межбровной области, при отсутствии подобных случаев в группе плацебо [44, 45]. Еще меньший процент осложнений указан в инструкции к BoNTA-ABO (BoNTA-ABO — 2%, плацебо — 1%) [46].

Локальное распространение BoNTA-ONA происходит путем диффузии от места инъекции в рамках области диаметром 3 см [6]. Максимальная концентрация нейротоксина наблюдается в месте инъекции, и ее градиент резко снижается по мере отдаления от этой точки. Распространение на большую поверхность теоретически может мешать развитию клинического эффекта и повышать потенциальную опасность развития побочных реакций. При применении любого нейротоксина, используя более концентрированный раствор, можно вводить необходимое количество единиц токсина в меньшем объеме раствора, и это позволяет локализовать действие. В случае разбавленного раствора (низкой концентрации) для введения такой же дозы требуется использовать больший объем раствора, что теоретически чревато более выраженной диффузией токсина и распространением миорелаксирующего действия на соседние мышцы.

Высказывается предположение, что при инъекциях ботулинического токсина в мышцу гордецов и мышцу, сморщивающую бровь, существует потенциальная возможность диффузии токсина через орбитальную перегородку к мышце, поднимающей верхнее веко: это может приводить к птозу века или незапланированному параличу. Для снижения риска подобных осложнений рекомендуется:

- захватывать в складку область инъекции, чтобы локализовать распространение препарата;
- вводить иглу перпендикулярно или по направлению снизу вверх, а не сверху вниз в сторону глазницы, проводить постинъекционный массаж в направлении снизу вверх от глазницы;
- проводить инъекции в мышцу, сморщивающую бровь, отступая по крайней мере на 1 см от края глазницы; в круговую мышцу глаза — отступая как минимум на 1 или 2 см от латерального края глазницы; а в лобную мышцу — отступая на 2,5 см вверх от верхней границы брови.



Рис. 3. Пациентка с птозом средней части брови и подъемом их латеральной части («эффект Спока») вследствие введения слишком большой дозы нейротоксина и в глабеллярную область и медиальные волокна лобной мышцы. Верхние порции лобной мышцы были пролечены некорректно, в результате чего при мимике появляются складки на лбу. Оба этих эффекта являются объективными клиническими признаками того, что пациенту вводился нейротоксин

В определенных ситуациях может быть полезным использование более низких разведений, обеспечивающих достижение более высокой концентрации токсина в области инъекции при введении меньшего объема раствора, что позволяет ограничить его нежелательное распространение в соседние области. В качестве меры предосторожности большинство косметологов рекомендуют пациентам оставаться в вертикальном положении, по меньшей мере, в течение 3 часов после процедуры, несмотря на недостаточное количество данных, позволяющих оценить значение этой практики в предотвращении нежелательных эффектов.

Обсуждение техники инъекций и способов дозирования препарата для определенных областей лица и шеи выходит за рамки этой статьи, однако существуют определенные клинические тонкости, позволяющие улучшить результат коррекции [25, 47–49]. При наличии у пациента анатомической асимметрии, врожденной или возникшей после хирургического вмешательства, ему необходимо указать на это до начала процедуры. Техника инъекции и дозы должны быть изменены:

- проведение коррекции горизонтальных морщин лба через 2 недели после коррекции межбровных морщин позволяет уменьшить риск развития птоза у пациентов, которым процедура проводится впервые;
- инъекции в верхнелатеральную порцию круговой мышцы глаза в области верхнего края глазницы могут привести к подъему хвостика брови, в то время как инъекции в латеральную часть лобной мышцы над наружной третью брови позволяют скорректировать избыточный подъем брови («эффект Спока»);
- при коррекции «кроличьих морщин», которые формируются с участием носовой мышцы, или «гусиных лапок» (круговая мышца глаза) важно избегать попадания токсина в скуловые мышцы, что может привести к нарушению функции губ;
- инъекции по среднезрачковой линии в области нижнего века следует проводить только пациентам с положительным тестом «щипка» (при хорошей эластичности кожи нижнего века);
- рекомендуется избегать введения нейротоксина в область красной каймы губ, мышцу, опускающую угол рта, и подбородочную мышцу пациентам, у которых нарушение функции губ может повлиять на качество жизни, например, музыкантам;
- инъекции в мышцу, опускающую угол рта, необходимо проводить латеральнее проекции мышцы, опускающей нижнюю губу, и латеральнее губ, чтобы избежать асимметрии улыбки и нарушения смыкания губ;
- инъекции в платизму следует выполнять поверхностно и с использованием низких доз токсина (<100 ЕД), чтобы избежать избыточной слабости шеи и риска развития дисфагии.

Осложнения коррекции мягких тканей введением филлеров

Большинство врачей считают, что филлеры обладают необыкновенно высоким профилем безопасности, и побочные эффекты их введения в ткани являются в основном умеренными и временными [46, 50–52]. Однако имеются описания нескольких случаев с серьезными исходами и непредвиденными последствиями [53–67]. Осложнения могут являться следствием недостаточно тщательного отбора пациентов, неправильного выбора препарата для коррекции конкретной анатомической области, или недостаточного уровня подготовки врача в области анатомии и техники инъекций.

Реакции в области инъекций

Местные реакции в области инъекций являются наиболее распространенными нежелательными явлениями. При инъекции происходит прокол кожи иглой и вводится инородное вещество, в результате чего может развиваться отек или появляются припухшие области, которые сохраняются до момента интеграции препарата в окружающие ткани. Риск развития кровоизлияний зависит от многих факторов, включая диаметр иглы, скорость инъекции, особенности анатомической области, в которой проводятся инъекции, и природу филлера [68]. Припухание места инъекции, покраснение, болезненность при пальпации, боль, кровоизлияния и зуд относятся к наиболее распространенным нежелательным явлениям (**рис. 4**). Введение филлеров через тонкую иглу или канюлю способствует уменьшению повреждения ткани и снижению риска возникновения эритемы, экхимозов и отека после процедуры [69, 70].



Рис. 4. Кровоизлияния в периорбитальной области через 3 дня после инъекции филлера на основе ГК с целью коррекции слезной борозды

Отек и экхимозы возникают сразу же или через небольшой промежуток времени, их появление зависит от техники инъекций и индивидуальных анатомических особенностей пациента. Эти последствия можно минимизировать, если инъекции проводить аккуратно и медленно, четко представляя уникальные характеристики и свойства конкретного филлера, имплантируя филлер на адекватном уровне, избегая как гипо-, так и гиперкоррекции [71, 72].

Некоторые осложнения связаны с использованием определенного препарата. Инъекции филлеров, в состав которых входит гидрофильная гиалуроновая кислота (ГК), вызывают более выраженную отечность по сравнению с другими препаратами (рис. 5) [73]. Вне зависимости от причин возникновения (объемный эффект, стимуляция фибробластов) отеки и синяки обычно являются локальными, умеренно выраженными и преходящими.

Риск возникновения подобных проблем можно снизить с помощью правильного отбора пациентов, консультирования их на предмет поведения в постпроцедурном периоде, использования холодных компрессов или пузырей со льдом для охлаждения области инъекции после процедуры. Как уже обсуждалось выше, если нет на то строгих указаний, пациенты должны воздержаться от приема препаратов, влияющих на свертываемость крови, в течение некоторого времени до процедуры. В случае, когда прием препаратов прервать невозможно, пациента следует предупредить о потенциальной возможности формирования синяков, которые будут рассасываться достаточно долго (рис. 6).

Специальная декоративная косметика помогает скрыть нарушения окраски кожи (CoverFx, Канада; Dermablend Professional, США; Physician's Formula, США). Ускорить разрешение экхимозов и эритемы (до нескольких дней) можно с помощью терапии импульсным лазерным излучением (595 нм). Обычно пациенты отмечают высокую удовлетворенность результатом [74, 75].

Реакции гиперчувствительности

После выбора подходящего филлера необходимо обратить внимание на потенциальную опасность аллергических реакций или повышения реактивности кожи. Все филлеры, за исключением аутологичного жира, состоят из инородных материалов и могут повышать реактивность иммунной системы [56, 76]. Перед введением препаратов, содержащих бычий коллаген, в том числе и в комплексе с полиметилметакрилатом (ПММА — Artefill, Suneva Medical, США), обязательно проводятся кожные тесты. Использование гипоаллергенных филлеров на основе ГК, гидроксиапатита кальция (ГАП — Радиесс, Bioform Medical Inc, США; Merz Aesthetics Inc., Германия) и поли-L-молочной кислоты (П-Л-МК — Sculptra, Dermik Laboratories, США) так же не исключает риск развития реакций гиперчувствительности, которые, хотя и достаточно редко, но отмечаются на практике и могут привести к достаточно серьезным эстетическим последствиям.

Филлеры на основе бычьего коллагена долгое время держали лидерство благодаря своей умеренной цене, универсальности, легкости инъекционирования. К их существенным недостаткам относилась выраженная аллергенность, что требовало проведения двукратных кожных тестов. Кроме того, пациентов не удовлетворяла недостаточная стойкость эффекта [77]. Среди препаратов, доступных в настоящее время в США, только Artefill содержит бычий коллаген и имеет высокий аллергизирующий потенциал, составляющий 1–5% [78, 79]. Artefill, представленный в США, отличается от препарата, распространенного в Европе (Artecoll, Rofil Medical International, Нидерланды). Коллаген в составе Artefill получают в США из шкур коров, обитающих в замкнутой популяции. Полиметилметакрилат составляет основу однородных, гладких и крупных частиц (диаметром 30–50 мкм у Artefill против 30–42 мкм у Artecoll) [80, 81]. Крупные и гладкие частицы характеризуются менее выраженной способностью активизировать иммунные реакции и в меньшей степени подвергаются фагоцитозу. Перед использованием Artefill требуется проведение однократного интрадермального кожного теста на аллергенность [78, 82, 83].

Филлеры на основе ГК являются в США самыми популярными. С официального разрешения FDA при их применении не проводится тестирование на аллергенность. Выраженная гиперчувствительность или тяжелые иммунологические реакции развиваются редко, причем как на препараты, которые содержат ГК, полученную с использованием микроорганизмов (стрептококков), так и на препараты, включающие



Рис. 5. Отек верхней губы через 2 дня после инъекции филлера на основе ГК с целью увеличения объема губ



Рис. 6. Кровоизлияния на тыльной поверхности правой кисти после процедуры омоложения с использованием гидроксиапатита кальция у пациентки, которая продолжала принимать аспирин в период проведения процедуры



Рис. 7. Область поверхностного введения филлера хорошо визуализируется при боковом освещении. Однако пациентка осталась довольна результатом коррекции

ГК, выделенную из петушиных гребешков. Оба вида ГК имеют высокую степень чистоты, содержание белка крайне мало, сама же ГК не обладает органо- и видоспецифичностью [84–93]. Таким образом, теоретически при инъекции в кожу риска развития аллергических реакций не существует [94]. Однако несколько прецедентов проявления реакции гиперчувствительности в литературе описано [95–98].

Гидроксиапатит кальция и П-Л-МК составляют основу синтетических полуперманентных филлеров, обладающих способностью стимулировать образования коллагена в месте введения. Все материалы имеют высокую степень химической чистоты.

Ошибки при введении филлеров,
отсроченное формирование узелков и гранулем

Ключом к оптимизации результатов инъекционной пластики является адекватный уровень введения филлера. Распространенная ошибка — слишком поверхностная имплантация. В этом случае препарат контурируется, формируются узелки, иногда такая ситуация становится причиной формирования рубцов (рис. 7) [80, 99, 100]. Большинство филлеров следует вводить в дерму на среднеглубоком уровне или глубоко. Однако есть рекомендации по субдермальному или супрапериостальному введению, что позволяет продлить эффект коррекции и избежать визуализации препарата. Дермальные филлеры никогда не должны вводиться внутримышечно из-за риска формирования узелков при неконтролируемом смещении филлера во время работы мимических мышц.

Гранулематозные реакции и воспалительные узелки имеют другую природу, их описывают как персистирующие или отсроченные эритематозные узелки («angry red bumps» — воспаленные красные бугорки). Эти узелки могут быть болезненными или безболезненными при пальпации и расцениваются как возможные проявления аллергической реакции, реакции на инородное тело, инфекции или стерильного абсцесса. Клиническая картина гранулемы отличается от фиброзной реакции на инородное тело по отсроченной манифестации, болезненности при пальпации, опуханию и нагноению [71]. Патогистологический анализ не всегда дает возможность провести дифференциальную диагностику этих двух процессов в связи с тем, что картина может различаться в разных срезах и даже в пределах одного среза [101].

Инфекция и биопленки

Инфекционные осложнения после введения филлеров в мягкие ткани встречаются редко, и назначение до инъекций противомикробных препаратов способствует сокращению числа подобных случаев. Остается неясным, существует ли связь между частотой инфицирования и степенью повреждения кожи, имплантацией в нее инородного материала. Обнаружено два микроорганизма, ассоциированных с введением филлеров: вирус простого герпеса и микобактерии *Mycobacterium abscessus* [67, 76]. В некоторых случаях инфекционные осложнения связаны с присутствием целого сообщества микроорганизмов (биопленок), отличительной особенностью которого является выделение бактериями защитного адгезивного матрикса, обуславливающего антибиотикорезистентность членов сообщества [102–104].

Инфекционные осложнения, связанные с формированием биопленок, манифестируются глубокими эритематозными узелками, характеризующимися отсроченным возникновением. Эти образования раньше расценивались как гранулемы инородного тела или аллергические реакции («стерильный или асептический абсцесс») из-за отрицательных результатов бактериологического исследования. Отсюда и ошибки при терапии: инъекции кортикостероидов внутрь очага вместо антибиотиков [105–107]. Появление болезненных узелков как сразу же, так и спустя какое-то время обычно не связано с нарушением техники инъекций, но может быть следствием недостаточной дезинфекции кожи перед процедурой или введения избыточного количества продукта с последующим инфицированием и формированием бактериальной пленки вокруг конгломерата. Как только микроорганизмы в составе биопленки активизируются, необходимо немедленно начинать терапию антибиотиками в пероральной форме (фторхинолоном и макролидами третьего поколения или миноциклином, или комплексом препаратов). Если начатое лечение неэффективно, чтобы избежать местного распространения процесса или сепсиса необходимо провести биопсию или аспирацию, или и то и другое [69, 108]. Продолжительность системного лечения антибиотиками зависит от тяжести инфекции, обычно терапия назначается на 4–8 недель, однако в тяжелых случаях требуется более длительное лечение.

К мерам профилактики инфицирования и формирования биопленки относят подробный сбор анамнеза, включая любое предшествующее лечение, нарушения свертываемости крови, нарушения функции иммунной системы, перенесенные инфекции. С технической точки зрения — соблюдение рекомендуемой для каждого препарата глубины инъекции, адекватное анатомическое расположение микроимплантата. Следует избегать введения различных филлеров друг над другом («штабелирование») в одной и той же области, также исключаются инъекции в инфекционные очаги или в зоны с воспалительными элементами акне [109]. Для предотвращения инфицирования мягких тканей перед процедурой проводится тщательная подготовка кожи. С этой целью используется ряд антисептиков, однако в настоящее время не существует определенных рекомендаций по поводу того, какой способ обработки кожи перед процедурой является оптимальным. Хлоргексидин не обладает активностью в отношении резистентных штаммов грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и некоторых грамотрицательных бактерий, вирусов и грибов. Средства, содержащие хлоргексидин, стали популярными благодаря значительной продолжительности действия и достаточной эффективности, однако их не следует использовать для обработки кожи периорбитальной области из-за потенциального риска развития кератита и повреждения тканей глаза [110, 111]. Иногда пациентам перед введением полуперманентных или перманентных филлеров рекомендуется профилактический прием антибиотиков, однако подтверждения целесообразности такой терапии не существует.

Окклюзия артерий и некроз кожи

Некроз кожи встречается редко, особенно при надлежащем обучении и адекватной технике инъекций [54]. Окклюзия сосудов может произойти вследствие внешней компрессии под действием введенного филлера или отека, а также при прямом введении препарата в просвет сосуда или при повреждении сосуда. Окклюзия артерии характеризуется ярко выраженной болью и побледнением кожных покровов, но также может протекать и без болевого синдрома в виде очаговой эритемы или мраморного рисунка кожи. Окклюзия сосуда является ситуацией, когда необходима экстренная помощь, поэтому перечисленные выше симптомы игнорировать нельзя.

В определенных анатомических областях риск развития сосудистых осложнений особенно велик из-за особенностей строения кожи (ее толщины) и подлежащих структур (сосудов и нервов). Главными сосудами, о которых необходимо помнить при проведении процедур инъекционной пластики в области лица, являются артерии надблоковая, верхняя и нижняя губные, угловая, а также проток околоушной слюнной железы [112]. Областью максимального риска является глабелла, так как сосуды в этой зоне достаточно тонкие и практически лишены коллатерального сообщения [54, 55]. Риск повреждения надблоковой артерии особенно велик при проведении инъекций в межбровной области, около верхнемедиального участка костного края глазницы. Кожа в области крыльев носа кровоснабжается ветвями лицевой артерии (тыльная артерия спинки носа, угловая артерия, артерия крыла носа), и эта область также относится к зонам высокого риска [113, 114]. Угловая артерия (концевая ветвь лицевой артерии) кровоснабжает медиальную часть щеки, крылья и боковые стенки носа, а также спинку носа. Необходимо соблюдать осторожность при инъекциях в область борозды крыла носа, так как компрессия сосудов большим объемом филлера или инъекция непосредственно в сосуд могут привести к некрозу тканей крыльев носа, кончика носа, носогубных складок и верхней губы.

В связи с популярностью объемной пластики височной области и коррекции спинки носа необходимо проявлять настороженность в отношении возможного повреждения поверхностно расположенной височной артерии и тыльной артерии спинки носа. Повреждение сосудов в этих областях может привести к угрожающему осложнению в виде одностороннего некроза тканей височной области или носа соответственно. Поверхностная височная артерия является уязвимой не только в области висков, но также при инъекциях в околоушную и латеральную скуловую областях.

Врачи должны соблюдать все необходимые меры, чтобы избежать повреждения сосуда. Аспирационная проба перед проведением инъекций в опасных анатомических областях очень полезна, однако ее не всегда возможно осуществить: только при использовании продуктов с низкой вязкостью, например, на основе П-Л-МК. Внутрисосудистые инъекции могут привести к мгновенному побледнению кожных покровов с последующей ишемией и некрозом. При использовании местной ане-

Окклюзия артерии характеризуется ярко выраженной болью и побледнением кожных покровов, но также может протекать и без болевого синдрома в виде очаговой эритемы или мраморного рисунка кожи.

стезии на предварительной стадии или в случае смешивания филлера с анестетиком необходимо точно знать, содержит ли анестетик эпинефрин, для того чтобы быстро понять причины побледнения кожи. Поэтому некоторые врачи при проведении инъекционной пластики предпочитают использовать лидокаин без эпинефрина.

Обобщая приведенные выше данные, сформулируем некоторые рекомендации по профилактике некроза в опасных зонах:

- знание анатомии области инъекций;
- использование небольших объемов препарата, поэтапное проведение коррекции;
- проведение инъекций в медиальных областях и более поверхностное введение филлера;
- снижения вязкости используемого препарата, в том числе и путем его смешивания с раствором лидокаина;
- введение препарата в кожную складку для того, чтобы увеличить пространство для поверхностных ветвей главных артерий и отодвинуть подлежащую сосудистую сеть;
- компрессия места отхождения важных сосудов свободным пальцем;
- использование как можно более тонкой иглы;
- отказ от использования анестетика, содержащего эпинефрин, в области сосудистых пучков из-за возможности возникновения индуцированного эпинефрином ангиоспазма (который будет маскировать картину ишемии при компрессии сосудов препаратом, что требует принятия неотложных мер. — Прим. редактора перевода);
- проведение аспирационной пробы перед инъекциями [76, 112].

Хотя некроз кожи встречается редко, все специалисты, проводящие инъекционную пластику, должны быть знакомы с его симптомами и принципами терапии, так как время начала лечения и характер оказываемой помощи напрямую определяют частоту развития осложнений в этих угрожающих ситуациях [64]. Целью лечения является улучшение кровообращения в пострадавшей области, и этого можно достичь путем наложения теплого компресса (не льда!), поколачивания или массажа этой области для обеспечения вазодилатации и диспергирования введенного материала, нанесения 2% мази с нитроглицерином (Nitro-BID; Fougera, США) и перорального приема аспирина [66]. В настоящее время стандартом ведения угрожающего некроза после инъекций препаратов ГК являются инъекции гиалуронидазы, и имеются сообщения, описывающие улучшение состояния ишемизированной области вследствие декомпрессии сосуда после точных инъекций гиалуронидазы по ходу сосуда. При отсутствии ответа на проводимую терапию можно провести подкожные инъекции препаратов низкомолекулярного гепарина [115].

При прогрессировании процесса, что проявляется изъязвлением в области инъекции, необходимо очень аккуратное ведение раны с помощью наложения гидроколлоидных повязок (Duoderm Ultra Thin Sheets, Convatec, США), применения смягчающих средств и местных препаратов с антибиотиками. При необходимости проводится хирургическая санация раневой области, возможно назначение гипербарической оксигенации с целью ускорения заживления и минимизации риска формирования рубцов. После заживления образовавшийся рубец можно лечить с помощью силиконовых пластин, обработки импульсным лазером на красителях, удалять дермабразией, иссечением или лазерной шлифовкой [54].

Специфика использования филлеров разных типов

Гиалуроновая кислота

При поверхностном введении филлера на основе ГК кожа иногда приобретает голубой оттенок, обусловленный эффектом Тиндаля. Вначале этот эффект может быть незаметен из-за наличия постинъекционной эритемы или экхимозов [116, 117]. К преимуществам филлеров на основе ГК перед другими видами препаратов относятся возможность моделирования введенного материала в тканях и ускорения биодеградации под действием гиалуронидазы [118–121]. Эти характеристики делают ГК идеальным препаратом для начинающих специалистов и пациентов, не уверенных в том, будут ли они довольны результатом.

Специфической проблемой, обусловленной гидрофильной природой ГК в составе филлеров, является вероятность персистенции отека, особенно при инъекциях



Рис. 8. Узелок слева на верхней губе стал заметен через 2 недели после инъекции филлера на основе ГК и был ошибочно расценен пациенткой как сохраняющийся отек

в области с тонкой кожей, такие как периорбитальная и латеральная скуловая. В областях высокого риска предпочтительна гипокоррекция во избежание появления «фестонов» (выпячиваний в области нижнего века, верхней части щеки) и возможного изменения цвета кожи (появления голубого оттенка или оранжево-коричневого окрашивания). На ранних сроках с помощью активного массажа можно выровнять поверхность кожи, распределив введенный в избытке материал более равномерно (рис. 8) [117, 118]. В ближайшее время после инъекции поверхностно расположенный препарат ГК легко удаляется после надреза кожи лезвием № 11, прокола иглой 18G или же его можно «растворить» с помощью гиалуронидазы [64, 122]. Есть предложение использовать Q-Switched Nd:YAG лазер с модулируемой добротностью (длина волны 1064 нм) в качестве метода воздействия на ГК, введенную достаточно близко к поверхности кожи, однако такое воздействие более эффективно в лечении поствоспалительной гиперпигментации, чем при удалении внутрикожного депо ГК [117].

Гидроксиапатит кальция

Филлер состоит из гладких микросфер гидроксиапатита кальция (полученного синтетическим путем), суспендированных в транспортной среде на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы в объемном соотношении 30:70. Несмотря на известные опасения насчет того, что ГАП будет визуализироваться при радиологических исследованиях и затемять подлежащие структуры, в исследовании с участием 58 пациентов, которым проводилось введение ГАП для лечения липоатрофии или коррекции выраженных носогубных складок, было показано отсутствие отчетливых проблем при проведении радиологии. Гидроксиапатит кальция не всегда обнаруживается при рентгенографии или компьютерной томографии (КТ), его изображение трудно перепутать с традиционной рентгенологической картиной той или иной патологии или осложнения [123]. На сегодняшний день нет данных, подтверждающих теорию о стимулирующем влиянии ГАП на остеогенез [52, 124].

Формирование узелков при введении ГАП связано с достаточно высокой вязкостью препарата, состоящего из микрочастиц, а также с его стимулирующим влиянием на фибробласты. Необходимо избегать инъекций в мимически активные зоны, обладающие «насосным действием», такие как круговые мышцы-сфинктеры, в связи с возможностью образования комков. Препараты на основе микрочастиц ГАП не рекомендуется вводить в губы [125–127]. Хотя материал имеет текстуру, напоминающую естественную консистенцию мягких тканей, и его миграция минимальна, имеется одно сообщение о появлении узелка ГАП на 2 см дистальнее места инъекции [125, 128]. В областях с высокой мышечной активностью, возможно, следует вводить ботулинический токсин за несколько недель до проведения процедуры увеличения объема мягких тканей препаратами на основе ГАП с целью снижения риска формирования узелков. Добавление лидокаина к препарату приводит к уменьшению вязкости конечного продукта, повышению пластичности и облегчению его введения в ткани, что позволяет снизить риск формирования узелков [129]. Этот прием может быть особенно полезен при проведении процедуры на тонкой коже кистей, у пожилых людей, пациентов с липоатрофией или эпизодами формирования узелков в анамнезе. Снижение вязкости может сопровождаться уменьшением лифтинговой способности филлера, однако выбор всегда следует делать в пользу лучшего профиля безопасности (рис. 9).

Поли-L-молочная кислота

В отличие от других филлеров, описанных ранее, П-L-МК увеличивает объем не напрямую, а посредством стимуляции тканей. Филлер содержит микрочастицы П-L-МК, карбоксиметилцеллюлозу и маннитол. Восстановление сухой субстанции П-L-МК необходимо проводить стерильной водой, или раствором лидокаина, или тем и другим, по крайней мере за 2 часа до использования. После инъекции микрочастицы П-L-МК вызывают воспалительную реакцию в коже с последующим синтезом коллагена окружающими материал фибробластами [130]. Формирование узелков является основной проблемой после инъекций П-L-МК. Данное нежелательное явление встречается, по разным данным, с частотой 5–40%. Такие разновеликие показатели могут быть связаны с дизайном исследований, особенностями отчетов пациентов, способом приготовления препарата и техникой инъекций [131–134]. Узелки, вызванные введением П-L-МК, развиваются в основном через несколько месяцев после процедуры, вплоть до года, и, к сожалению, могут персистировать (рис. 9А) [135].

Новые алгоритмы работы с препаратом позволили в значительной степени сократить риск формирования узелков и улучшить эстетические результаты. Использо-

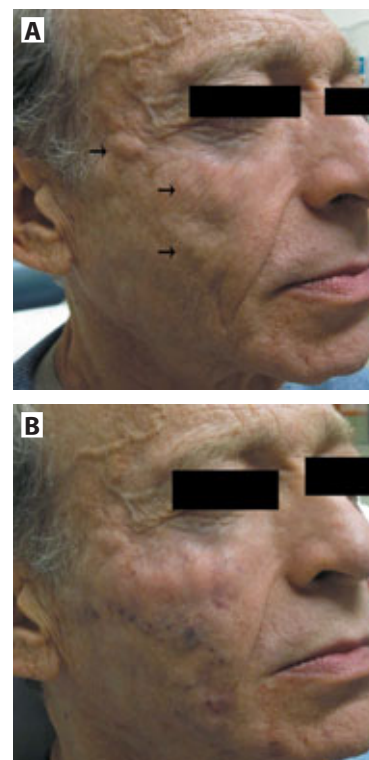


Рис. 9. Пациент с множественными крупными узелками после инъекций поли-L-молочной кислотой по поводу липоатрофии при ВИЧ-инфекции (А). Этот же пациент сразу после коррекции филлером на основе гидроксиапатита кальция, разведенным 2% раствором лидокаина в соотношении 1:1 (В)

Специалисты должны быть знакомы с разными препаратами ботулинического токсина и филлерами, для того, чтобы успешно их применять, избегая появления побочных эффектов, а также точно диагностировать и эффективно лечить осложнения, если таковые появятся.

вание больших объемов растворителя для разведения (8–12 мл, включая 5–10 мл стерильной воды и 1–2 мл 1% раствора лидокаина с эпинефрином) и приготовление продукта за 12–24 часа до инъекции обеспечивают более равномерное набухание сухого препарата, что позволяет избежать отсроченной гидратации частиц П-Л-МК после введения в ткани. Формирование заметных папул и узелков удается сократить также за счет видоизменения техники инъекций: препарат вводится подкожно или супрапериостально, но никогда интратимически. За один сеанс инъекцируется ограниченный объем препарата, после процедуры пациенту рекомендуется проводить энергичный самомассаж (правило «5/5/5»: 5 минут 5 раз в день в течение 5 дней). Интервалы между процедурами составляют 4–8 недель [105, 136, 137].

Как и ГАП, П-Л-МК состоит из частиц, и препараты на ее основе не следует вводить в губы. Перiorбитальная область — зона высокого риска в отношении формирования узелков и гранулем инородного тела, поэтому введение П-Л-МК выше нижнего края глазницы обычно не рекомендуется [67, 138]. Хотя разбавленные растворы П-Л-МК можно инъектировать в кисти по методу «депо» под мышцу, во избежание осложнений авторы статьи, как и многие другие практикующие врачи, не вводят П-Л-МК в эту область из-за высокого риска формирования визуализирующихся узелков [139].

Полиметилметакрилат

Artefill является двухфазным филлером и состоит из микросфер ПММА, суспендированных в 3,5% растворе бычьего коллагена в пропорции 4:1 (80% бычьего коллагена и 20% микросфер) с добавлением 0,3% лидокаина в качестве анестетика [81, 100, 140]. Как указывалось выше, риск развития аллергических реакций связан с присутствием бычьего коллагена, поэтому перед использованием филлера необходимо проведение кожного теста. Транспортная среда — карбоксиметилцеллюлоза в Радиессе или коллагеновый гель в Artefill — помогает локализовать микросферы, избежать образования комков и миграции продукта. Через 1–3 месяца коллаген в составе Artefill рассасывается на 80%, а микросферы ПММА остаются в месте введения на годы и вызывают развитие реакции на инородное тело с формированием фиброзной ткани (неоколлагенез) [141, 142]. Отсроченное формирование гранулем чаще отмечается при использовании препарата, представленного в Европе (Artecoll). Риск формирования гранулем невысок (0,1–0,6%), однако они представляют собой большую проблему из-за отсроченного появления (через 6–24 месяца после инъекции), персистенции и сложности лечения. При введении препаратов на основе ПММА слишком поверхностно возможны появление длительно сохраняющегося зуда, покраснение кожи, формирование гипертрофических рубцов в области воспалительных узелков (неконтролируемая гранулематозная реакция), или проявление реакции гиперчувствительности. При образовании узелков единственным методом лечения является хирургическое удаление материала. Длительность эффекта филлеров на основе ПММА обеспечивает высокую удовлетворенность пациентов, однако она же представляет собой проблему в случае развития осложнений.

Заключение

По мере того, как минимально инвазивные косметические процедуры набирают популярность, возрастает спрос на наиболее безопасные и надежные методики. Многие пациенты считают их такими же простыми, как и косметический уход за лицом или массаж, а потому уверены, что провести их может любой врач, причем все можно сделать буквально во время обеденного перерыва. Как показывает опыт, такая практика приводит к развитию серьезных осложнений. Необходимо просвещать пациентов о необходимости обращаться к хорошо обученным специалистам среди врачей косметологов. Только в этом случае можно избежать нежелательных последствий процедур или же успешно вылечить осложнения, если они все же возникают. Знание топографической анатомии, свойств каждого препарата, использование адекватной техники инъекций позволяют достигать оптимального результата с минимальным числом нежелательных явлений. Могут возникать ситуации, требующие от врача уверенности и знаний, чтобы провести эффективную диагностику осложнений и быстро начать лечение. Надлежащий подбор пациентов и консультирование по поводу постпроцедурного периода позволяют сформировать у пациента реалистичные ожидания, добиться высокой степени удовлетворенности процедурой как пациента, так и самого врача.

Специалисты должны быть знакомы с разными препаратами ботулинического токсина и филлерами, для того чтобы успешно их применять, избегая появления побочных эффектов, а также точно диагностировать и эффективно лечить осложнения, если таковые появятся. Хотя инъекции нейротоксинов и филлеров считаются минимально инвазивными методиками, они являются серьезными косметологическими процедурами, которые необходимо проводить в соответствии с надлежащей практикой, чтобы ограничить число осложнений, которые так легко получить на «процедуре обеденного перерыва».



Литература

- American Society of Plastic Surgeons. National Clearinghouse of plastic surgery statistics. 2010 report of the 2009 statistics. <http://www.plasticsurgery.org/Documents/Media/statistics/2009-UScosmetic-constructiveplasticsurgeryminimally-invasive-statistics.pdf>.
- Pena M.A., Alam M., Yoo S.S. Complications with the use of botulinum toxin type A for cosmetic applications and hyperhidrosis. *Semin Cutan Med Surg.* 2007; 26: 29–33.
- Allergan. Allergan's BOTOX — botulinum toxin type A — not the cause of botulinum in Florida patients. <http://agn.client.shareholder.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=150344>.
- Chertow D.S., Tan E.T., Maslanka S.E. et al. Botulism in 4 adults following cosmetic injections with an unlicensed, highly concentrated botulinum preparation. *JAMA.* 2006; 296: 2476–2479.
- Scott A.B., Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. *Mov Disord.* 1988; 3: 333–335.
- Huang W., Foster J.A., Rogachefsky A.S. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 249–259.
- Brin M.F. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve.* 1997; 6 Suppl: 146–168.
- De Boule K., Fagien S., Sommer B. et al. Treating glabellar lines with botulinum toxin type A-hemagglutinin complex: a review of the science, the clinical data, and patient satisfaction. *Clin Interv Aging.* 2010; 5: 101–118.
- Myobloc package insert. http://www.myobloc.com/hp_about/PI_7-19-05.pdf.
- Brashear A., Lew M.F., Dykstra D.D. et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology.* 1999; 53: 1439–1446.
- Brin M.F., Lew M.F., Adler C.H. et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology.* 1999; 53: 1431–1438.
- Flynn T.C., Clark 2nd R.E. Botulinum toxin type B (MYOBLOC) versus botulinum toxin type A (BOTOX) frontalis study: rate of onset and radius of diffusion. *Dermatol Surg.* 2003; 29: 519–522.
- Alster T.S., Lupton J.R. Botulinum toxin type B for dynamic glabellar rhytides refractory to botulinum toxin type A. *Dermatol Surg.* 2003; 29: 516–518.
- Sadick N.S. Prospective open-label study of botulinum toxin type B (Myobloc) at doses of 2,400 and 3,000 U for the treatment of glabellar wrinkles. *Dermatol Surg.* 2003; 29: 501–507.
- Spencer J.M., Gordon M., Goldberg D.J. Botulinum B treatment of the glabellar and frontalis regions: a dose response analysis. *J Cosmet Laser Ther.* 2002; 4: 19–23.
- Baumann L., Slezinger A., Vujevich J. et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled pilot study of the safety and efficacy of Myobloc (botulinum toxin type B)-purified neurotoxin complex for the treatment of crow's feet: a double-blinded, placebo-controlled trial. *Dermatol Surg.* 2003; 29: 508–515.
- Kim E.J., Ramirez A.L., Reeck J.B. et al. The role of botulinum toxin type B (Myobloc) in the treatment of hyperkinetic facial lines. *Plast Reconstr Surg.* 2003; 112: 88–93.
- Jacob C.I. Botulinum neurotoxin type B—a rapid wrinkle reducer. *Semin Cutan Med Surg.* 2003; 22: 131–135.
- Baumann L., Black L. Botulinum toxin type B (Myobloc). *Dermatol Surg.* 2003; 29: 496–500.
- Yamauchi P.S., Lowe N.J. Botulinum toxin types A and B: comparison of efficacy, duration, and dose-ranging studies for the treatment of facial rhytides and hyperhidrosis. *Clin Dermatol.* 2004; 22: 34–39.
- Sadick N.S. The cosmetic use of botulinum toxin type B in the upper face. *Clin Dermatol.* 2004; 22: 29–33.
- Klein A.W. Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin. *Dis Mon.* 2002; 48: 336–356.
- Klein A.W. Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin. *Semin Cutan Med Surg.* 2001; 20: 109–120.
- Klein A.W. Complications, adverse reactions, and insights with the use of botulinum toxin. *Dermatol Surg.* 2003; 29: 549–556.
- Wollina U., Konrad H. Managing adverse events associated with botulinum toxin type A: a focus on cosmetic procedures. *Am J Clin Dermatol.* 2005; 6: 141–150.
- Lowe N.J., Lask G., Yamauchi P. et al. Bilateral, double-blind, randomized comparison of 3 doses of botulinum toxin type A and placebo in patients with crow's feet. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47: 834–840.
- Dinehart S.M., Henry L. Dietary supplements: altered coagulation and effects on bruising. *Dermatol Surg.* 2005; 31: 819–826.
- Broughton III G., Crosby M.A., Coleman J. et al. Use of herbal supplements and vitamins in plastic surgery: a practical review. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 119: 48–66.
- Ciocon J.O., Ciocon D.G., Galindo D.J. Dietary supplements in primary care. Botanicals can affect surgical outcomes and follow-up. *Geriatrics.* 2004; 59: 20–24.
- Matarasso S.L. Complications of botulinum A exotoxin for hyperfunctional lines. *Dermatol Surg.* 1998; 24: 1249–1254.
- MacKay D., Miller A.L. Nutritional support for wound healing. *Altern Med Rev.* 2003; 8: 359–377.
- Kouzi S.A., Nuzum D.S. Arnica for bruising and swelling. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64: 2434–2443.
- Carruthers A. and Carruthers J. Single-center, double-blind, randomized study to evaluate the efficacy of 4% lidocaine cream versus vehicle cream during botulinum toxin type A treatments. *Dermatol Surg.* 2005; 31: 1655–1659.
- Yomtoob D.E., Dewan M.A., Lee M.S. et al. Comparison of pain scores with 30-gauge and 32-gauge needles for periocular botulinum toxin type A injections. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2009; 25: 376–377.
- Söylev M.F., Koçak N., Kuvaki B. et al. Anesthesia with EMLA cream for botulinum A toxin injection into eyelids. *Ophthalmologica.* 2002; 216: 355–358.
- Linder J.S., Edmonson B.C., Laquis S.J. et al. Skin cooling before periocular botulinum toxin A injection. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2002; 18: 441–442.
- Carruthers A., Carruthers J. Cosmetic uses of botulinum A exotoxin. *Adv Dermatol.* 1997; 12: 325–347.
- Cohen D.E., Kaufmann J.M. Hypersensitivity reactions to products and devices in plastic surgery. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2003; 11: 253–265.
- Li M., Goldberger B.A., Hopkins C. Fatal case of BOTOX-related anaphylaxis? *J Forensic Sci.* 2005; 50: 169–172.
- Alam M., Arndt K.A., Dover J.S. Severe, intractable headache after injection with botulinum A exotoxin: report of 5 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 62–65.
- Klein A.W. Contraindications and complications with the use of botulinum toxin. *Clin Dermatol.* 2004; 22: 66–75.
- Aurora S.K., Dodick D.W., Turkel C.C. et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia.* 2010; 30: 793–803.

Работа над ошибками

43. Diener H.C., Dodick D.W., Aurora S.K. et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010; 30: 804–814.
44. BOTOX cosmetic. package insert, http://www.allergan.com/assets/pdf/botox_cosmetic_pi.pdf.
45. Carruthers J.D., Lowe N.J., Menter M.A. et al. Double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of botulinum toxin type A for patients with glabellar lines. *Plast Reconstr Surg*. 2003; 112: 1089–1098.
46. André P. Evaluation of the safety of a non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA — Q-Med, Sweden) in European countries: a retrospective study from 1997 to 2001. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004; 18: 422–425.
47. Carruthers J., Fagien S., Matarasso S.L. et al. Introduction to the consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg*. 2004; 114: i–iii.
48. Carruthers J., Fagien S., Matarasso S.L. et al. Consensus recommendations on the use of botulinum toxin type A in facial aesthetics. *Plast Reconstr Surg*. 2004; 114: 1–22.
49. Shetty M.K., IADVL Dermatotomy Task Force. Guidelines on the use of botulinum toxin type A. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008; 74: 13–22.
50. DeLorenzi C., Weinberg M., Solish N. et al. Multicenter study of the efficacy and safety of subcutaneous non-animal-stabilized hyaluronic acid in aesthetic facial contouring: interim report. *Dermatol Surg*. 2006; 32: 205–211.
51. Godin M.S., Majmundar M.V., Chrzanowski D.S. et al. Use of radiess in combination with restylane for facial augmentation. *Arch Facial Plast Surg*. 2006; 8: 92–97.
52. Berlin A., Cohen J.L., Goldberg D.J. Calcium hydroxylapatite for facial rejuvenation. *Semin Cutan Med Surg*. 2006; 25: 132–137.
53. Georgescu D., Jones Y., McCann J.D. et al. Skin necrosis after calcium hydroxylapatite injection into the glabellar and nasolabial folds. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2009; 25: 498–499.
54. Glaich A.S., Cohen J.L., Goldberg L.H. Injection necrosis of the glabella: protocol for prevention and treatment after use of dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2006; 32: 276–281.
55. Bachmann F., Erdmann R., Hartmann V. et al. The spectrum of adverse reactions after treatment with injectable fillers in the glabellar region: results from the Injectable Filler Safety Study. *Dermatol Surg*. 2009; 35: 1629–1634.
56. Beljaards R.C., de Roos K.P., Bruins F.G. NewFill for skin augmentation: a new filler or failure? *Dermatol Surg*. 2005; 31: 772–776.
57. Toy B.R., Frank P.J. Outbreak of Mycobacterium abscessus infection after soft tissue augmentation. *Dermatol Surg*. 2003; 29: 971–973.
58. Inoue K., Sato K., Matsumoto D. et al. Arterial embolization and skin necrosis of the nasal ala following injection of dermal fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 121: 127–128.
59. Jham B.C., Nikitakis N.G., Scheper M.A. et al. Granulomatous foreign-body reaction involving oral and perioral tissues after injection of biomaterials: a series of 7 cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67: 280–285.
60. Leonhardt J.M., Lawrence N., Narins R.S. Angioedema acute hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid. *Dermatol Surg*. 2005; 31: 577–579.
61. Al-Shraim M., Jaragh M., Geddie W. Granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid (Restylane) diagnosed by fine needle biopsy. *J Clin Pathol*. 2007; 60: 1060–1061.
62. Ghislanzoni M., Bianchi F., Barbareschi M. et al. Cutaneous granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid gel. *Br J Dermatol*. 2006; 154: 755–758.
63. Massone C., Horn M., Kerl H. et al. Foreign body granuloma due to Matrigel injection for cosmetic purposes. *Am J Dermatopathol*. 2009; 31: 197–199.
64. Narins R.S., Jewell M., Rubin M. et al. Clinical conference: management of rare events following dermal fillers — focal necrosis and angry red bumps. *Dermatol Surg*. 2006; 32: 426–434.
65. Parada M.B., Michalany N.S., Hassun K.M. et al. A histologic study of adverse effects of different cosmetic skin fillers. *Skinmed*. 2005; 4: 345–349.
66. Hirsch R.J., Cohen J.L., Carruthers J.D. Successful management of an unusual presentation of impending necrosis following a hyaluronic acid injection embolus and a proposed algorithm for management with hyaluronidase. *Dermatol Surg*. 2007; 33: 357–360.
67. Stewart D.B., Morganroth G.S., Mooney M.A. et al. Management of visible granulomas following periorbital injection of poly-L-lactic Acid. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2007; 23: 298–301.
68. Winslow C.P. The management of dermal filler complications. *Facial Plast Surg*. 2009; 25: 124–128.
69. Niamtu J. Filler injection with micro-cannula instead of needles. *Dermatol Surg*. 2009; 35: 2005–2008.
70. Sclafani A.P., Fagien S. Treatment of injectable soft tissue filler complications. *Dermatol Surg*. 2009; 35, Suppl 2: 1672–1680.
71. Monheit G.D., Rohrich R.J. The nature of long-term fillers and the risk of complications. *Dermatol Surg*. 2009; 35, Suppl 2: 1598–1604.
72. Dadzie O.E., Mahalingam M., Parada M. et al. Adverse cutaneous reactions to soft tissue fillers — a review of the histological features. *J Cutan Pathol*. 2008; 35: 536–548.
73. Sundaram H., Voigts B., Beer K. et al. Comparison of the rheological properties of viscosity and elasticity in two categories of soft tissue fillers: calcium hydroxylapatite and hyaluronic acid. *Dermatol Surg*. 2010; 36, Suppl 3: 1859–1865.
74. DeFatta R.J., Krishna S., Williams E.F. Pulsed-dye laser for treating ecchymoses after facial cosmetic procedures. *Arch Facial Plast Surg*. 2009; 11: 99–103.
75. Lemperle G., Duffy D.M. Treatment options for dermal filler complications. *Aesthet Surg J*. 2006; 26: 356–364.
76. Cohen J.L. Understanding, avoiding, and managing dermal filler complications. *Dermatol Surg*. 2008; 34, Suppl 1: 92–99.
77. Alam M., Gladstone H., Kramer E.M. et al. ASDS guidelines of care: injectable fillers. *Dermatol Surg*. 2008; 34, Suppl 1: 115–148.
78. Kamer F.M., Churukian M.M. Clinical use of injectable collagen. A three-year retrospective review. *Arch Otolaryngol*. 1984; 110: 93–98.
79. Krauss M.C. Recent advances in soft tissue augmentation. *Semin Cutan Med Surg*. 1999; 18: 119–128.
80. Lemperle G., Rullan P.P., Gauthier-Hazan N. Avoiding and treating dermal filler complications. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 118: 92–107.
81. Artefill product information, <http://www.artefill.com/pdf/Artefill%20Product%20Sheet%20SM1006rev00.pdf>.
82. Cooperman L.S., Mackinnon V., Bechler G. et al. Injectable collagen: a six-year clinical investigation. *Aesthetic Plast Surg*. 1985; 9: 145–151.
83. Keefe J., Wauk L., Chu S. et al. Clinical use of injectable bovine collagen: a decade of experience. *Clin Mater*. 1992; 9: 155–162.
84. Sage R.J., Chaffins M.L., Kouba D.J. Granulomatous foreign body reaction to hyaluronic acid: report of a case after melolabial fold augmentation and review of management. *Dermatol Surg*. 2009; 35, Suppl 2: 1696–1700.
85. Sanchis-Bielsa J.M., Bagán J.V., Poveda R. et al. Foreign body granulomatous reactions to cosmetic fillers: a clinical study of 15 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 108: 237–241.
86. Aljotas-Reig J., Garcia-Gimenez V. Delayed immune-mediated adverse effects related to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers: clinical findings, long-term follow-up and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22: 150–161.
87. Bardazzi F., Ruffato A., Antonucci A. et al. Cutaneous granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid gel: another case. *J Dermatolog Treat*. 2007; 18: 59–62.
88. Bellman B. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to restylane. *Aesthet Surg J*. 2005; 25: 489–491.
89. Grossman K.L. Hyaluronic acid gel fillers: hypersensitivity reactions. *Aesthet Surg J*. 2005; 25: 403–405.
90. Homicz M.R., Watson D. Review of injectable materials for soft tissue augmentation. *Facial Plast Surg*. 2004; 20: 21–29.
91. Beasley K.L., Weiss M.A., Weiss R.A. Hyaluronic acid fillers: a comprehensive review. *Facial Plast Surg*. 2009; 25: 86–94.
92. Bogdan Allemann I., Baumann L. Hyaluronic acid gel (Juvéderm) preparations in the treatment of facial wrinkles and folds. *Clin Interv Aging*. 2008; 3: 629–634.
93. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery, Cosmetic Surgery National Data Bank Statistics, <http://media.lasvegassun.com/media/pdfs/blogs/documents/2009/03/25/2008stats.pdf>.

94. Larsen N.E., Pollak C.T., Reiner K. et al. Hylan gel biomaterial: dermal and immunologic compatibility. *J Biomed Mater Res.* 1993; 27: 1129–1134.
95. Raulin C., Greve B., Hartschuh W. et al. Exudative granulomatous reaction to hyaluronic acid (Hylaform). *Contact Dermatitis.* 2000; 43: 178–179.
96. Lowe N.J., Maxwell C.A., Lowe P. et al. Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: 930–933.
97. Friedman P.M., Mafong E.A., Kauvar A.N. et al. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg.* 2002; 28: 491–494.
98. Lupton J.R., Alster T.S. Cutaneous hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid gel. *Dermatol Surg.* 2000; 26: 135–137.
99. Buck D.W., Alam M., Kim J.Y. Injectable fillers for facial rejuvenation: a review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009; 62: 11–18.
100. Lemperle G., Romano J.J., Busso M. Soft tissue augmentation with artecoll: 10-year history, indications, techniques, and complications. *Dermatol Surg.* 2003; 29: 573–587.
101. Requena L., Requena C., Christensen L. et al. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64: 1–34.
102. Narins R.S., Coleman W.P., Glogau R.G. Recommendations and treatment options for nodules and other filler complications. *Dermatol Surg.* 2009; 35, Suppl 2: 1667–1671.
103. Rohrich R.J., Monheit G., Nguyen A.T. et al. Soft-tissue filler complications: the important role of biofilms. *Plast Reconstr Surg.* 2010; 125: 1250–1256.
104. Prigent-Combaret C., Vidal O., Dorel C. et al. Abiotic surface sensing and biofilm-dependent regulation of gene expression in *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 1999; 181: 5993–6002.
105. Narins R.S. Minimizing adverse events associated with poly-L-lactic acid injection. *Dermatol Surg.* 2008; 34, Suppl 1: 100–104.
106. Wiest L.G., Stolz W., Schroeder J.A. Electron microscopic documentation of late changes in permanent fillers and clinical management of granulomas in affected patients. *Dermatol Surg.* 2009; 35, Suppl 2: 1681–1688.
107. Christensen L.H. Host tissue interaction, fate, and risks of degradable and nondegradable gel fillers. *Dermatol Surg.* 2009; 35, Suppl 2: 1612–1619.
108. Palm M.D., Woodhall K.E., Butterwick K.J. et al. Cosmetic use of poly-L-lactic acid: a retrospective study of 130 patients. *Dermatol Surg.* 2010; 36: 161–170.
109. Gelfer A., Carruthers A., Carruthers J. et al. The natural history of polymethylmethacrylate microspheres granulomas. *Dermatol Surg.* 2007; 33: 614–620.
110. Tanner J., Swarbrook S., Stuart J. Surgical hand antisepsis to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; CD004288.
111. Hibbard J.S., Mulberry G.K., Brady A.R. A clinical study comparing the skin antisepsis and safety of ChloroPrep, 70% isopropyl alcohol, and 2% aqueous chlorhexidine. *J Infus Nurs.* 2002; 25: 244–249.
112. Cohen J.L., Brown M.R. Anatomic considerations for soft tissue augmentation of the face. *J Drugs Dermatol.* 2009; 8: 13–16.
113. Grunebaum L.D., Bogdan Allemann I. et al. The risk of alar necrosis associated with dermal filler injection. *Dermatol Surg.* 2009; 35, Suppl 2: 1635–1640.
114. Siclován H.R., Jomah J.A. Injectable calcium hydroxylapatite for correction of nasal bridge deformities. *Aesthetic Plast Surg.* 2009; 33: 544–548.
115. Schanz S., Schippert W., Ulmer A. et al. Arterial embolization caused by injection of hyaluronic acid (Restylane). *Br J Dermatol.* 2002; 146: 928–929.
116. Hirsch R.J., Carruthers J.D., Carruthers A. Infraorbital hollow treatment by dermal fillers. *Dermatol Surg.* 2007; 33: 1116–1119.
117. Hirsch R.J., Narurkar V., Carruthers J. Management of injected hyaluronic acid induced Tyndall effects. *Lasers Surg Med.* 2006; 38: 202–204.
118. Douse-Dean T., Jacob C.I. Fast and easy treatment for reduction of the Tyndall effect secondary to cosmetic use of hyaluronic acid. *J Drugs Dermatol.* 2008; 7: 281–283.
119. Hirsch R.J., Brody H.J., Carruthers J.D. Hyaluronidase in the office: a necessity for every dermasurgeon that injects hyaluronic acid. *J Cosmet Laser Ther.* 2007; 9: 182–185.
120. Lee A., Grummer S.E., Kriegel D. et al. Hyaluronidase. *Dermatol Surg.* 2010; 36: 1071–1077.
121. Lambros V. The use of hyaluronidase to reverse the effects of hyaluronic acid filler. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 114: 277.
122. Brody H.J. Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hyaluronic acid misplacement. *Dermatol Surg.* 2005; 31: 893–897.
123. Carruthers A., Liebeskind M., Carruthers J. et al. Radiographic and computed tomographic studies of calcium hydroxylapatite for treatment of HIV-associated facial lipoatrophy and correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg.* 2008; 34, Suppl 1: 78–84.
124. Holzzapfel A.M., Mangat D.S., Barron D.S. Soft-tissue augmentation with calcium hydroxylapatite: histological analysis. *Arch Facial Plast Surg.* 2008; 10: 335–338.
125. Beer K.R. Radiess nodule of the lips from a distant injection site: report of a case and consideration of etiology and management. *J Drugs Dermatol.* 2007; 6: 846–847.
126. Ridenour B., Kontis T.C. Injectable calcium hydroxylapatite microspheres (Radiess). *Facial Plast Surg.* 2009; 25: 100–105.
127. Sadick N.S., Katz B.E., Roy D. A multicenter, 47-month study of safety and efficacy of calcium hydroxylapatite for soft tissue augmentation of nasolabial folds and other areas of the face. *Dermatol Surg.* 2007; 33, Suppl 2: 122–126.
128. Tzikas T.L. Evaluation of the Radiance FN soft tissue filler for facial soft tissue augmentation. *Arch Facial Plast Surg.* 2004; 6: 234–239.
129. Busso M., Voigts R. An investigation of changes in physical properties of injectable calcium hydroxylapatite in a carrier gel when mixed with lidocaine and with lidocaine/epinephrine. *Dermatol Surg.* 2008; 34, Suppl 1: 16–23.
130. Schierle C.F., Casas L.A. Nonsurgical rejuvenation of the aging face with injectable poly-L-lactic acid for restoration of soft tissue volume. *Aesthet Surg J.* 2011; 31: 95–109.
131. Sculptra package insert, <http://products.sanofi-aventis.us/sculptra/sculptra.html>.
132. Burgess C.M., Quiroga R.M. Assessment of the safety and efficacy of poly-L-lactic acid for the treatment of HIV-associated facial lipoatrophy. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52: 233–239.
133. Moyle G.J., Brown S., Lysakova L. et al. Long-term safety and efficacy of poly-L-lactic acid in the treatment of HIV-related facial lipoatrophy. *HIV Med.* 2006; 7: 181–185.
134. Valantin M.A., Aubron-Olivier C., Ghosn J. et al. Poly-lactic acid implants (New-Fill) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: results of the open-label study VEGA. *AIDS.* 2003; 17: 2471–2477.
135. Levy R.M., Redbord K.P., Hanke C.W. Treatment of HIV lipoatrophy and lipoatrophy of aging with poly-L-lactic acid: a prospective 3-year follow-up study. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59: 923–933.
136. Lam S.M., Azizzadeh B., Graivier M. Injectable poly-L-lactic acid (Sculptra): technical considerations in soft-tissue contouring. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 118: 55–63.
137. Woerle B., Hanke C.W., Sattler G. Poly-L-lactic acid: a temporary filler for soft tissue augmentation. *J Drugs Dermatol.* 2004; 3: 385–389.
138. Beer K. Clinicopathologic correlation of delayed-onset periorbital poly-L-lactic acid nodules. *Dermatol Surg.* 2009; 35, Suppl 1: 399–402.
139. Apikian M., Roberts S., Goodman G.J. Adverse reactions to poly-lactic acid injections in the periorbital area. *J Cosmet Dermatol.* 2007; 6: 95–101.
140. Lemperle G., Hazan-Gauthier N., Lemperle M. PMMA microspheres (Artecoll) for skin and soft-tissue augmentation. Part II: clinical investigations. *Plast Reconstr Surg.* 1995; 96: 627–634.
141. Lemperle G., Morhenn V., Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesthetic Plast Surg.* 2003; 27: 354–366.
142. McClelland M., Egbert B., Hanko V. et al. Evaluation of artecoll polymethylmethacrylate implant for soft-tissue augmentation: biocompatibility and chemical characterization. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 100: 1466–1474.