

Содержание

В ЗОНЕ ОСОБОГО ВНИМАНИЯ

Альджавхар Н.М., Шаркью И.К. Является ли гиалуроновый филлер потенциальным фактором риска для развития аутоиммунной реакции?.....	3
Видич М., Бартенев И. Атипичное осложнение после введения гиалуронового филлера: клинический случай	10
Ванг Ч., Сун Т., Нанзе Ю., Ван С. Реактивация герпеса после инъекции дермального филлера гиалуроновой кислоты	15
Уорли Н., Лупо М., Холкомб К., Куллман Г., Элахи Э., Жасмин Э. Гипербарическая оксигенация в лечении кератита после введения гиалуронового филлера (клинический случай).....	20
Редакционный обзор Грипп может спровоцировать осложнения после установки гиалуроновых филлеров даже спустя месяцы	26

ИНЪЕКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ

■ Инъекционная контурная пластика

Кодяков А.А., Федоров П.Г. Нитевая коррекция асимметрии лица при невропатии лицевого нерва	30
Филиппова К.А. Лидокаинсодержащие препараты. Бояться нельзя колоть	35
Нанзе Ю., Паньси Ю., Чжифей Л., Чонмок Ч., Венчао Ч., Ютонг Л., Линь Ч., Анг Ч., Любин С., Фей Л., Идин С., Сяоцзюнь В. Модифицированный MACS-лифтинг с применением эластичных нитей для омоложения нижней и средней трети лица	42

■ Эстетическая ботулинотерапия

Баз Д., Сик К., До Х., Ким Д., Чо Д.М., Парк Д.-О. Влияние ботулинического нейротоксинового типа А на заживление рубцов после тиреоидэктомии: проспективное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование	50
---	----

■ Ревитализация и реструктуризация

Чамурлиева М.Н. Ревитализация периорбитальной области препаратом Jalupro® на основе гиалуроновой кислоты и аминокислотного комплекса.....	60
--	----

Константинова В.А. Интрадермальные инъекции антиоксидантов в лечении витилиго: собственный клинический опыт	65
--	----

■ Клеточные технологии

Редакционный обзор Свежий vs. криоконсервированный аутожир для липофилинга: сравнение безопасности и клинических результатов	72
---	----

■ Инъекционная липопластика

Редакционный обзор Добавление лидокаина в липолитик на основе дезоксихолата позволит избежать боли и дискомфорта при инъекционной коррекции локальных жировых отложений	78
--	----

■ Сочетанные методики

Юцковская Я.А., Тер-Терьян Э.Г., Лешунов Е.В. Применение микросфокусированного ультразвука с визуализацией в сочетании с туменесцентной липосакцией и введением гидроксиапатита кальция для коррекции гравитационногоптоза нижней трети лица: пилотное исследование	82
Машкина А.С. Лифтинг или тонус кожи: зачем выбирать?	91
Редакционный обзор Эстетическая коррекция посттравматических атрофических рубцов: обзор современных подходов и методов	94
Редакционный обзор Микронидлинг vs. фракционный лазер: что лучше для доставки транексамовой кислоты при коррекции пигментации в периорбитальной зоне?	100
Редакционный обзор Косметические средства, филлеры и ботулотоксин — триада, которая улучшает не только качество кожи, но и качество жизни: результаты исследования	104

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СОБЫТИЯ

X Международный форум дерматовенерологов и косметологов (12–13.10.2020, Москва).....	108
Выставка InterCHARM 2020 (28–31.10.2020, Москва).....	109
Конференция «Молодой пациент» (09.11.2020, Москва)	112
IX Национальный конгресс «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» (30.11–02.12.2020, Москва).....	113

Является ли гиалуроновый филлер потенциальным фактором риска для развития аутоиммунной реакции?

Абстракт

Может ли гиалуроновый филлер спровоцировать аутоиммунную реакцию у здорового человека или усугубить состояние аутоиммунного больного? Такие опасения существуют, и опираются они на результаты нескольких публикаций, в которых описываются эпизоды иммунного ответа на введение гиалуронового филлера. Тем не менее детального и систематического изучения данного вопроса не было. Цель представленного исследования — выяснить путем скрининга уровня аутоантител в сыворотке крови, влияет ли гиалуроновый филлер на инициирование аутоиммунной реакции у здоровых женщин. Полученные результаты сравнивались с результатами контрольной группы здоровых женщин того же возраста, которым не вводили филлер. На основании полученных данных авторы делают вывод о том, что гиалуроновые филлеры не вызывают аутоиммунной реакции и что наличие аутоиммунного заболевания не может автоматически считаться противопоказанием для их введения.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота (ГК), филлер, аутоантитела, аутоиммунные болезни

Введение

Филлеры на основе гиалуроновой кислоты (ГК) — наиболее популярные средства для проведения процедур волюметрической коррекции [1–3]. Первоначально ГК получали из животного сырья, в частности из петушиных гребней. В настоящее время в медицине используют биотехнологическую ГК, которую получают путем бактериальной ферментации с использованием особых штаммов стрептококков [4].

Альджавхар Нурахлуда М.

Кафедра микробиологии и иммунологии, Медицинский колледж, Университет Багдада, Багдад, Ирак

Шаркью Инас К.

Кафедра микробиологии и иммунологии, Медицинский колледж, Университет Багдада, Багдад, Ирак

зовался для сравнения качественных переменных — демографических параметров и тестов (положительные/отрицательные). Для сравнения количественных переменных (значений, полученных при тестировании) были использованы *t*-тест Стьюдента, дисперсионный анализ (ANOVA) и тест наименьшей значимой разности (LSD). Статистически значимая разница (значение *p*) была установлена на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Возрастной диапазон участниц: 1-я (контрольная) группа — 24–65 лет (в среднем $38,32 \pm 1,625$ года), 2-я группа — 22–62 года (в среднем $37,57 \pm 1,512$ года). Статистически значимых различий ($p = 0,736$) между возрастом испытуемых в двух группах не было (**табл. 1**).

Число положительных и отрицательных антиТГ-тестов было одинаковым в обеих группах (см. **табл. 1**). Однако в обеих группах обнаружилась значимая разница ($p < 0,01$) между средними значениями уровней антиТГ для положительных антиТГ-тестов по сравнению с отрицательными антиТГ-тестами (**табл. 2**).

Результаты показывают незначимую разницу ($p = 0,367$) в количестве положительных и отрицательных антиТПО-тестов между двумя группами (см. **табл. 1**). Аналогично результатам антиТГ-теста в обеих группах обнаружилась значимая разница ($p < 0,01$) между средними значениями уровней антиТПО для положительных тестов по сравнению с отрицательными тестами (см. **табл. 2**).

Относительно уровня сывороточного РФ, антицентромер и АНА никаких статистически значимых закономерностей между группами выявлено не было (см. **табл. 1; табл. 3**).

Обсуждение

В ряде исследований сообщается о развитии иммунного ответа на ГК [14], в связи с чем их авторы выказывают опасение, что введение гиалуронового филлера может вызвать аутоиммунное заболевание или ускорить прогрессирование имеющегося [12, 20].

Мы изучили вопрос о статистически значимом различии в сывороточных уровнях антител к тиреоглобулину, тиреопероксидазе и центромерам, АНА и РФ между здоровыми женщинами, которым в течение года наблюдений было сделано не менее двух инъекций гиалуроновых филлеров, и женщинами из контрольной группы того же возраста, которым этого не делали.

В нашем исследовании результаты антиТГ-теста не показали статистически значимой разницы между двумя исследуемыми группами. Учитывая, что циркулирующие антитела к тиреоглобулину могут быть обнаружены примерно у 10–15% здоровых молодых людей из общей выборки [21, 22], можно сделать вывод, что на результаты антиТГ-теста введение гиалуронового филлера не повлияло.

Аналогичный вывод следует из результатов антиТПО-теста, которые также не выявили существенной разницы между двумя группами. Согласно предыдущим исследованиям, у 10–15% нормальных людей может быть повышенный титр антител к ТПО [23, 24]. Так что положительные тесты в обеих группах скорее связаны с этим обстоятельством, а не с введением гиалуронового филлера.

Таблица 1. Распределение параметров среди участников двух групп исследования

Параметр		1-я группа (контроль): без введения ГК-филлеров N = 44	2-я группа: введение ГК-филлеров N = 44	Критерий Пирсона хи-квадрат (χ^2) (значение p)
Возрастные группы, годы	20–30	14 (31,4%)	13 (29,5%)	0,792
	31–40	12 (27,3%)	16 (36,4%)	
	41–50	12 (26,3%)	9 (20,5%)	
	51–60	6 (13,6%)	6 (13,6%)	
антиТГ	Положительный	6 (13,6%)	6 (13,6%)	1,000
	Отрицательный	38 (86,4%)	38 (86,4%)	
антиТПО	Положительный	5 (11,4%)	8 (18,2%)	0,367
	Отрицательный	39 (88,6%)	36 (81,8%)	
РФ	Положительный	1 (2,3%)	1 (2,3%)	1,000
	Отрицательный	43 (97,7%)	43 (97,7%)	
АНА (ANA-8S)	Положительный	2 (4,5%)	1 (2,3%)	0,557
	Отрицательный	42 (95,5%)	43 (97,7%)	

Таблица 2. Уровень сывороточных антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе в группах (среднее значение \pm стандартное отклонение)

Тест		1-я группа (контроль): без введения ГК-филлеров N = 44	2-я группа: введение ГК-филлеров N = 44	Тест ANOVA (значение p)	Тест LSD (значение p)
антиТГ	Положительный	376,468 \pm 186,623	356,793 \pm 171,4	< 0,001	P1 = 0,00* P2 = 0,824 P3 = 0,949 P4 = 0,00*
	Отрицательный	22,997 \pm 2,898	20,764 \pm 3,698		
антиТПО	Положительный	273,378 \pm 118,072	345,069 \pm 108,697	< 0,001	P1 = 0,00* P2 = 0,240 P3 = 0,891 P4 = 0,00*
	Отрицательный	13,625 \pm 1,913	10,265 \pm 1,116		

Примечание. P1 = 2-я группа (положительный тест) vs. 2-я группа (отрицательный тест). P2 = 2-я группа (положительный тест) vs. 1-я (контрольная) группа (отрицательный тест). P3 = 2-я группа (отрицательный тест) vs. 1-я (контрольная) группа (отрицательный тест). P4 = 1-я (контрольная) группа (положительный тест) vs. 1-я (контрольная) группа (отрицательный тест). * Высокая значимость ($p < 0,01$)

Таблица 3. Уровень сывороточного ревматоидного фактора (РФ), антицентромер и антинуклеарных антител (АНА) в группах (среднее значение \pm стандартное отклонение)

Тест	1-я группа (контроль): без введения ГК-филлеров N = 44	2-я группа: введение ГК-филлеров N = 44	t-тест (значение p)
РФ	6,738 \pm 0,6548	5,669 \pm 0,7904	0,301
Антицентромеры	2,802 \pm 0,0159	2,758 \pm 0,0172	0,061
АНА (ANA-8S)	0,389 \pm 0,0301	0,369 \pm 0,0239	0,612

Аутоиммунное заболевание не является противопоказанием для введения гиалуронового филлера, хотя всегда надо помнить об индивидуальной непереносимости гиалуроновой кислоты.

Согласно нашему исследованию, гиалуроновый филлер не влияет на уровень сывороточного РФ, поскольку значимой разницы между обеими группами не выявлено. В каждой группе оказалось по одному положительному тесту, а существенного различия в их цифровых показателях не было. Известно, что 5–10% здоровых взрослых людей являются серопозитивными по РФ [25, 26], и это обстоятельство может объяснить

наличие положительного теста в каждой группе.

Доля женщин с положительным тестом на АНА была сопоставима в обеих группах (4,5 и 2,3% для 1-й и 2-й групп соответственно). Однако присутствие в сыворотке АНА далеко не всегда является симптомом аутоиммунной патологии — эти антитела обнаруживаются почти у 20% здорового населения [27].

Ни у одного участника исследования не было положительного теста на антицентромеры. Таким образом, мы можем заключить, что гиалуроновый филлер на уровень антицентромерных антител также не влияет.

Известны публикации, в которых отмечается польза применения гиалуроновых филлеров у аутоиммунных пациентов. Недавние исследования Sharquie и соавт. показывают, что ГК является полезным терапевтическим агентом при лечении пациентов со склеродермией (морфеей) [7]. Ponzo и соавт. оценили безопасность применения гиалуроновых филлеров для коррекции эстетических дефектов лица в ретроспективном исследовании пациентов с аутоиммунным заболеванием соединительной ткани [28]. Они не обнаружили обострения заболевания или ухудшения симптомов, что позволяет предположить, что филлеры на основе ГК можно безопасно использовать в подобных случаях.

В ряде ретроспективных исследований была обнаружена индукция аутоантител, однако эти исследования ограничены только 7 случаями без группы контроля здоровых испытуемых [29]. Мы же с участием группы контроля ничего подобного не выявили.

Выводы

По сути, наше исследование — первое, которое ставит под сомнение распространенное среди врачей мнение о том, что гиалуроновые филлеры противопоказаны пациентам с аутоиммунными заболеваниями. Согласно полученными нами результатам, введенный гиалуроновый филлер не повлиял на уровни сывороточных антиТГ, антиТПО, РФ, антицентромер и АНА. Эти антитела являются важными маркерами аутоиммунного ответа при ряде аутоиммунных заболеваний, в том числе склеродермии, ревматоидном артрите и гипотиреозе. Мы полагаем, что аутоиммунное заболевание не является противопоказанием для введения гиалуронового филлера, хотя всегда надо помнить об индивидуальной непереносимости ГК.

Недостатками нашего исследования является отсутствие рандомизации участников, исходных результатов иммунологических маркеров и плацебо в контрольной группе. Необходимы дальнейшие рандомизированные плацебо-контролируемые исследования с большей выборкой для получения более убедительного и подтверждающего результата.

Литература

- Turkmani M.G., De Boule K., Philipp-Dormston W.G. Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following influenza-like illness. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2019; 12: 277–283.
- Rzany B., Hilton S., Prager W., et al. Expert guideline on the use of porcine collagen in aesthetic medicine. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8(3): 210–217.
- Fallacara A., Manfredini S., Durini E., Vertuani S. Hyaluronic Acid Fillers in Soft Tissue Regeneration. *Facial Plast Surg* 2017; 33(1): 87–96.
- Rivkin A.Z. Volume correction in the aging hand: role of dermal fillers. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016; 9: 225–32.
- Tezel A., Fredrickson G.H. The science of hyaluronic acid dermal fillers. *J Cosmet Laser Ther* 2008; 10(1): 35–42.
- Fakhari A., Berkland C. Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as a dermal filler and in osteoarthritis treatment. *Acta Biomater* 2013; 9(7): 7081–7092.
- Sharquie K.E., Al-Jaralla F.A., Sharquie I.K. Intraleisional Injection of Hyaluronic Acid as a Long Lasting Therapy of Morphea Sclerosis. *Am J Dermatol Venereol* 2019; 8(3): 45–48.
- Funt D., Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Plast Surg Nurs* 2015; 35(1): 13–32.
- Funt D., Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013; 6(1): 295–316.
- Van Dyke S., Hays G.P., Caglia A.E., Caglia M. Severe Acute Local Reactions to a Hyaluronic Acid-derived Dermal Filler. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3(5): 32–35.
- Urdiales-Galvez F., Delgado N.E., Figueiredo V., et al. Treatment of Soft Tissue Filler Complications: Expert Consensus Recommendations. *Aesthetic Plast Surg* 2018; 42(2): 498–510.
- De Boule K., Heydenrych I. Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015; 8: 205–214.
- Cavallini M., Papagni M., Trocchi G. Sensitivity of Hyaluronic Acid Fillers to Hyaluronidase: An in vitro Analysis. *J Clin Exp Dermatol Res* 2020; 11(1): 517.
- Bhojani-Lynch T. Late-Onset Inflammatory Response to Hyaluronic Acid Dermal Fillers. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2017; 5(12): e1532.
- Philipp-Dormston W.G., Bergfeld D., Sommer B.M., et al. Consensus statement on prevention and management of adverse effects following rejuvenation procedures with hyaluronic acid-based fillers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(7): 1088–1095.
- Suurmond J., Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: Specificity and pathogenicity. *J Clin Invest* 2015; 125(6): 2194–2202.
- Wang L., Wang F.S., Gershwin M.E. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med* 2015; 278(4): 369–395.
- Alijotas-Reig J., Hindie M., Kandhaya-Pillai R., Miro-Mur F. Bioengineered hyaluronic acid elicited a nonantigenic T cell activation: implications from cosmetic medicine and surgery to nanomedicine. *J Biomed Mater Res A* 2010; 95(1): 180–190.
- Micheels P. Human Anti-Hyaluronic Acid Antibodies: Is it Possible? *Dermatol Surg* 2001; 27(2): 185–191.
- Heydenrych I., Kapoor K., Boule K., et al. A 10-point plan for avoiding hyaluronic acid dermal filler-related complications during facial aesthetic procedures and algorithms for management. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2018; 11: 603–611.
- Froehlich E., Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Front Immunol* 2017; 8: 521.
- Jo K., Lim D.-J. Clinical implications of anti-thyroglobulin antibody measurement before surgery in thyroid cancer. *Korean J Intern Med* 2018; 33(6): 1050–1057.
- Bromiska B., Bromiski G., Owecki M., et al. Anti-thyroidal peroxidase antibodies are associated with thyrotropin levels in hypothyroid patients and in euthyroid individuals. *Ann Agric Environ Med* 2017; 24(3): 431–434.
- Jeena E., Malathi M., Sudeep K. A hospital-based study of anti-TPO titer in patients with thyroid disease. *Muller Journal of Medical Sci Res.* 2013; 4(2): 74–77.
- Sheldon J., Wheeler R.D., Riches P.G. Immunology for clinical biochemists. In: Marshall W.J., Lapsley M., Day A.P., Ayling R.M., eds. *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects*. 3rd ed. Churchill Livingstone; 2014. pp. 560–603.
- van de Laar M.A.F.J. Rheumatoid Factors. In: Lotze M.T., Thomson A.W., eds. *Measuring Immunity*. London: Academic Press; 2005. pp. 187–192.
- Guo Y.-P., Wang C.-G., Liu X., et al. The Prevalence of Antinuclear Antibodies in the General Population of China: A Cross-Sectional Study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2014; 76: 116–119.
- Ponzo M., Carruthers A., Humphrey S. Corrective Hyaluronic Acid Fillers and Combination Cosmetic Treatments for Facial Cutaneous Defects Due to Autoimmune Connective Tissue Diseases: A Retrospective Review. *Dermatol Surg* 2017; 43(12): 1510–1513.
- Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Gil-Aliberas N., Garcia-Gimenez V. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants-ASIA-related to biomaterials: analysis of 45 cases and comprehensive review of the literature. *Immunol Res* 2017; 66(1): 120–140.

Атипичное осложнение после введения гиалуронового филлера: клинический случай

Видич Маша

Отделение дерматовенерологии, медицинский центр Люблянского университета, Любляны, Словения

Бартенев Игорь

Отделение дерматовенерологии, медицинский факультет Люблянского университета, Любляны, Словения

Абстракт

Дермальные филлеры на основе гиалуроновой кислоты лидируют по частоте применения по сравнению с филлерами из других материалов. Они безопасны, имеют достаточно пролонгированный эффект, в случае необходимости легко удаляются с помощью гиалуронидазы, а кроме того, относительно бюджетны. К сожалению, после введения гиалуроновых филлеров также могут возникать ранние и отсроченные осложнения. В данной статье представлен редкий случай осложнения, который мы наблюдали у 50-летней пациентки. Мы решили, он был связан с бактериальной инфекцией, и назначили соответствующее лечение, на фоне которого произошло выздоровление.

Ключевые слова: гиалуроновый филлер, нежелательные реакции, глабеллярная область

Введение

В течение последних десятилетий на рынке появилось множество различных дермальных филлеров для коррекции возрастных признаков и эстетических дефектов лица и тела [1, 2]. Материалы, из которых изготавливаются филлеры, включают бычий и человеческий коллаген, гиалуроновую кислоту (ГК), гидроксипатит кальция, поли-L-молочную кислоту, силикон и др. [3]. Начиная с применения в качестве филлера бычьего коллагена в 1980-х гг., исследователи искали идеальный материал, который был бы безопасным, эффективным, биосовместимым, достаточно стойким, неиммуногенным, легко удалялся бы при необходимости, не требовал тестирования на аллергию, легко распределялся в ткани, а также долго хранился и был недорогим. Дермальные филлеры на основе ГК удовлетворяют большинству из этих требований [2, 4, 5].

ГК — это линейный полисахарид, состоящий из повторяющихся единиц глюконовой кислоты и N-ацетил-глюкозамина. ГК находится во внеклеточном матриксе соединительной ткани, в синовиальной жидкости, гиалиновом хряще, стекловидном теле глаза, ядрах межпозвоночных дисков, пуповине, суставах, мышцах и коже [2, 4]. В сочетании с водой ГК образует вязкий гель [2, 4, 6]. Гиалуроновый гель отвечает за насыщенность кожных

© Vidič M., Bartenjev I. An adverse reaction after hyaluronic acid filler application: a case report. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2018; 27(3): 165–167. Перевод и публикация в соответствии с лицензией Common Creative License.

тканей водой, определяя ее объем и тургор, а также формирует среду обитания для клеток — в него погружены и клетки, и внеклеточные структуры.

ГК не имеет тканевой или видовой специфичности. Независимо от того, получена она из бактерий, от животных или от человека, ГК имеет одинаковую структуру, и вероятность возникновения аллергических или иммуногенных реакций на нее крайне низка [2, 4].

Период полураспада ГК — приблизительно 12 ч. Большая ее часть расщепляется гиалуронидазой, небольшая часть подвергается окислительной деградации. Химическая модификация путем сшивания отдельных цепей ГК между собой защищает гиалуроновый материал от быстрой деградации и продлевает срок, в течение которого он остается в ткани и выполняет функцию дермального наполнителя [2, 7].

Клинический случай

Данный клинический случай произошел с нашей пациенткой, здоровой женщиной 50 лет. В 2014 г. в нашей клинике ей впервые был введен гиалуроновый филлер в глабеллярную область и носогубную складку без каких-либо нежелательных последствий.

Через год (в 2015 г.) гиалуроновый филлер был введен ей снова, на этот раз в область верхней губы, межбровную область и корень носа. Во время процедуры каких-либо нежелательных реакций не наблюдалось. Однако примерно через 72 ч на месте введения филлера в глабеллярной области, в области от корня носа до межбровной области и на левом верхнем веке появилась эритематозная ливедоидная сыпь с четко выраженной границей (**рис. 1**). Веки пациентки опухли, но боль и зуд отсутствовали. Сыпь не была замечена в местах других инъекций (например, на верхней губе), также не было замечено увеличения соседних лимфатических узлов.

Подозревая инфекцию, мы прописали пациентке прием антибиотика (азитромицин 500 мг) в течение 6 дней перорально, затем кортикостероид (метилпреднизолон 32 мг) перорально в течении 5 дней. Через 10 дней было отмечено существенное улучшение, полностью сыпь исчезла через месяц (**рис. 2**).

Спустя два года (в 2017 г.), несмотря на наши опасения, пациентка решила повторить процедуру введения гиалуронового филлера в глабеллярную область. Нежелательных эффектов после процедуры не наблюдалось.

Так что же произошло после второго введения ГК? Чтобы ответить на этот вопрос, давайте перечислим известные нежелательные реакции, которые могут возникнуть.



Рис. 1. Эритематозная ливедоидная сыпь (через 3 дня после введения гиалуронового филлера)



Рис. 2. Улучшение на фоне лечения (через 14 дней после процедуры)

Нежелательные реакции и осложнения на введение гиалуронового филлера

Анатомические особенности глabellaрной области

Работа в некоторых зонах лица требует особой осторожности из-за специфического кровоснабжения. К таким зонам относится глabellaрная область, которая получает кровь через мелкие сосуды, ответвляющиеся от надблоковой и надглазничной артерий с ограниченным коллатеральным кровообращением [8]. Если эти сосуды повреждены и кровоснабжение нарушено (что возможно при введении дермального филлера в эту область из-за поверхностного расположения и близости более мелких разветвленных сосудов к глabellaрной складке), жизнеспособность ткани может ухудшиться [8].

Осложнения, вызванные инъекцией дермальных филлеров

Легкие болевые ощущения, незначительная эритема, отек и гематома в месте введения — вполне ожидаемые реакции на введенный дермальный филлер. Если процедура проведена правильно, то эти реакции будут незначительными и быстро пройдут. Однако в случае нарушения техники введения эти нежелательные явления могут перейти в осложнения [9, 10].

Первичные реакции включают выраженную эритему, гематомы, кровотечение, боль, аллергический ответ, инфаркт сосудов, некроз мягких тканей, набухание места укола с захватом соседних областей. Поздние реакции включают инфекции, образование узелков и гранулем, нарушение пигментации и смещение филлера [10].

Инфаркт сосудов и некроз кожи

Некроз кожи — редкое, но опасное постинъекционное осложнение. Это следствие нелеченого сосудистого нарушения, которое может быть результатом артериальной или венозной обструкции. Возможные причины: прямая травма стенки сосуда, результат введения филлера внутрь сосуда или прямое давление введенного материала на кровеносный сосуд с последующей окклюзией. Отек, связанный с инъекцией, является еще одним возможным механизмом нарушения кровотока из-за воздействия внешней силы на стенку сосуда [9].

Первоначальные признаки и симптомы (хотя и не патогномоничные) нарушения кровотока включают немедленную боль, бледность или побеление, пятнистое красноватое или ливедоидное изменение цвета, сосудосуживающий рефлекс капилляров, синее или серо-синее изменение цвета, а также появление границы с отчетливым краем гиперемии вокруг явного некроза с последующим шелушением кожи, восстановлением тканей и ремоделированием, если окклюзия сохраняется [11]. Развивающийся некроз может исчезнуть без необратимых повреждений. Иногда во время введения филлера признаков нарушения микроциркуляции сразу не отмечается — такое происходит при последующем уменьшении просвета сосуда в случае внешнего сдавливания филлером [12].

При закупорке артерий появляются немедленная и сильная боль и побеление, венозная обструкция обычно проявляется сетчатым фиолетовым пятном, которое возникает не сразу [9].

Нарушение зрения

Опасным осложнением внутрисосудистого введения филлера является слепота [10]. При работе в глabellaрной области игла может попасть в над-

глазничную артерию. Давление на конце иглы заставляет введенный материал ретроградно перетечь в глазную артерию, и уже оттуда возможно его попадание в центральную артерию сетчатки. В этом случае он может застрять в сетчатке и вызвать потерю зрения. У пациентов наблюдается внезапное появление слепого пятна или нарушение зрения, что практически необратимо [11].

Аллергические реакции (гиперчувствительность)

Гиперчувствительность — это неадекватный иммунный ответ организма на инородное вещество, который обычно развивается в течение нескольких минут после попадания в организм антигена. Высвобождение гистамина вызывает повышенную проницаемость сосудов, отек, эритему, боль и зуд. Возможны реакции гиперчувствительности замедленного типа, характеризующиеся эритемой, отеком, зудом и изменением контура введенного имплантата, а иногда и уплотнением папулы или воспаленным кожным узелком. Аллергические реакции как особенно тяжелые случаи с быстро прогрессирующим ангионевротическим отеком после введения ГК крайне редки [10, 13].

Присоединение инфекции

Целлюлит (острое гнойное воспаление подкожной жировой клетчатки), образование абсцесса и другие инфекционные осложнения кожи могут возникнуть после введения филлера, поскольку барьерная функция кожи временно нарушена. Они могут быть вызваны бактериальной, вирусной, грибковой инфекцией или их комбинацией [7, 9, 13]. Бактериальные инфекции вызываются обычными патогенами кожи и мягких тканей, такими как золотистый стафилококк. Клиническими признаками являются эритема, отек, боль и единичные или множественные эритематозные и/или флукуирующие узелки. Появление нового поражения более чем через 2 нед после процедуры предполагает атипичную инфекцию, вызванную обычно микобактериями (поражение часто представляет собой умеренно болезненное образование или узелок с жидкостью или без нее). Также могут присутствовать системные реакции, такие как лихорадка, лейкоцитоз, потеря веса и утомляемость [13]. Наиболее распространенной вирусной инфекцией после инъекции является простой герпес. Первоначальное проявление — прозрачные пузырьки на коже, но они не всегда могут быть очевидны [7].

Узлы и гранулемы

Формирование узлов — известное осложнение после введения филлеров. Неэритематозные узлы образуются сразу после инъекции, если введено слишком много материала (гиперкоррекция) [7, 9, 13]. Они отличаются от воспалительных узлов, которые возникают позже и представляют собой реакцию на травму или же инфекцию [13]. В случае инфицирования наблюдаются единичные или множественные узлы с воспалительными признаками — они появляются в коже или подкожно, могут быть болезненными или безболезненными.

Иногда возникают фиброзные узлы, которые обычно безболезненны, пальпируются и в основном невидимы. Они могут быть следствием фиброза в ответ на присутствие инородного материала или же результатом преходящих воспалительных гранулематозных реакций [7, 9, 13].

Изменение цвета кожи

В месте введения филлера кожа может изменить свой цвет. Эритема возникает в результате воспаления, побеление может быть признаком гиперкоррекции, а гиперпигментация и посинение — следствием присутствия филлера в кожных тканях.

Голубоватый оттенок кожи может быть вызван гемосидерином, связанным с повреждением сосудов или же оптическим эффектом Тиндаля — преломлением света в гиалуроновом материале внутри кожи, если ГК вводится слишком поверхностно [13]. Эффект Тиндаля сохраняется до тех пор, пока материал не будет удален с помощью инъекции гиалуронидазы [13].

Постановка диагноза и обоснование назначенного лечения

В данном клиническом случае некроз кожи, который является возможным следствием сосудистых нарушений в результате введения гиалуронового филлера, отсутствовал. Клинических признаков нарушения кровотока, включающих немедленную боль, бледность или побледнение, не было [11].

Реакции гиперчувствительности замедленного типа, которые характеризуются эритемой, отеком, зудом, изменением контура введенного имплантата и иногда уплотнением папулы или воспаленным дермальным узелком, возможны, но они очень редки после применения ГК. В данном случае реакция ограничивалась только глабеллярной областью. Два года спустя повторное применение ГК (того же препарата и в той же области) не сопровождалось какими-либо осложнениями, что делает маловероятной гипотезу поздней аллергической реакции.

Клиническими признаками инфекции являются эритема, отек, боль и единичные или множественные эритематозные и/или флюктуирующие узелки. В редких случаях при введении в кожу филлеров могут возникать целлюлит, абсцесс и другие инфекционные осложнения [7, 9, 13]. У нашей пациентки боль и зуд отсутствовали. Не наблюдалось сыпи и увеличения лимфатических узлов и в других местах инъекции (верхняя губа), но этого следует ожидать в случае тяжелой регионарной бактериальной инфекции.

По совокупности всех клинических признаков мы посчитали наиболее вероятной причиной атипичного осложнения у нашей пациентки локальную бактериальную инфекцию, поэтому ей была проведена антибиотикотерапия. И хотя лекарственное лечение принесло выздоровление, сомнения остаются, поскольку микробиологического исследования проведено не было.

Литература



1. 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(6): 930–933.
2. Monheit G.D., Coleman K.M. Hyaluronic acid fillers. *Dermatol Ther* 2006; 19(3): 141–150.
3. Cohen J.L. Understanding, avoiding, and managing dermal filler complications. *Dermatol Surg* 2008; 34(Suppl 1): 92–99.
4. Brandt F.S., Cazzaniga A. Hyaluronic acid gel fillers in the management of facial aging. *Clin Interv Aging* 2008; 3(1): 153–159.
5. Park T.H., Seo S.W., Kim J.K., et al. Clinical experience with hyaluronic acid-filler complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011; 64(7): 892–896.
6. Dayan S.H. Complications from toxins and fillers in the dermatology clinic: recognition, prevention, and treatment. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2013; 21(4): 663–673.
7. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part I. *Aesthet Surg J* 2013; 33(4): 561–575.
8. 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(2): 276–281.
9. Daines S.M., Williams E.F. Complications associated with injectable soft-tissue fillers. A 5-year retrospective review. *JAMA Facial Plast Surg* 2013; 15(3): 226–231.
10. 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. *Plast Reconstr Surg* 2016; 137(6): 961–971.
11. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part 2: vascular complications. *Aesthet Surg J* 2014; 34(4): 584–600.
12. Ozturk C.N., Li Y., Tung R., et al. Complications following injection of soft-tissue fillers. *Aesthet Surg J* 2013; 33(6): 862–877.
13. Lowe N.J., Maxwell C.A., Patnaik R. Adverse reactions to dermal fillers: review. *Dermatol Surg* 2005; 31(11 Pt 2): 1616–1625.

Реактивация герпеса после инъекции дермального филлера гиалуроновой кислоты

История болезни

Клинический случай

Литературный обзор

Обсуждение

Выводы

Список литературы

Ссылки

Получено

Принято

Абстракт

Реактивация герпеса после интрадермального введения гиалуроновой кислоты (ГК) встречается довольно редко, но требует внимания со стороны косметолога для постановки правильного диагноза, профилактики и лечения. В статье описан клинический случай герпесвирусной инфекции после введения гиалуронового филлера с целью коррекции носа, а также представлена информация из литературных источников на данную тему.

Ключевые слова: косметическая инъекция, реактивация герпеса, гиалуроновая кислота

История болезни

Клинический случай

Литературный обзор

Обсуждение

Выводы

Список литературы

Ссылки

Получено

Принято

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

Ссылка

**Ванг Чэнью¹, Сун Тянью²,
Нанзе Ю¹, Ван Сяоцзюнь¹**

¹ Отделение пластической хирургии, госпиталь Пекинского медицинского колледжа, Медицинский союзный колледж и Китайская академия медицинских наук, Пекин, Китай

² Отделение клинических лабораторных исследований Наффилда, медицинский факультет Рэдклифф Оксфордского университета, Оксфорд, Великобритания

Введение

Инъекции дермальных филлеров — одна из наиболее часто проводимых в мире нехирургических косметических процедур. Ее проводят для моделирования и контурирования лица, изменения формы некоторых анатомических участков, таких как губы и нос, коррекции дефицита мягких тканей, атрофических рубцов, а также асимметрии лица [1, 2].

В процедурах инъекционной контурной пластики чаще всего используются филлеры на основе гиалуроновой кислоты (ГК). ГК представляет собой несulfатированный полисахарид гликозаминогликана, состоящий из повторяющихся дисахаридных единиц N-ацетилглюкозамина и D-глюкуроновой кислоты. Инъекции ГК относительно безопасны, с коротким временем восстановления и небольшим риском осложнений, если они сделаны специалистами [3].

После инъекций филлеров возникают общие осложнения, такие как гематомы, зуд и непривлекательный внешний вид. Относительно редкие осложнения включают аллергические реакции, эмболию сосудов и герпетическую инфекцию [4]. Хотя реактивация герпеса после инъекции ГК случается редко, она вызывает у пациентов довольно сильную реакцию и панику. Сравнительно много косметологов из-за отсутствия опыта не осведомлены о профилактике, диагностике и своевременном лечении. В связи с этим мы делимся клиническим случаем и обзором литературы о реактивации герпеса после инъекции ГК с целью изучения подходящей оценки для диагностики, предотвращения и лечения такого редкого осложнения.

© Wang Ch., Sun T., Nanze Y., Wang X. Herpes reactivation after the injection of hyaluronic acid dermal filler: A case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(24): e20394. Перевод, переработка и публикация в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution License.



Рисунок. 24-летняя женщина через 4 дня после коррекции носа путем введения гиалуронового филлера

Клинический случай

В нашу клинику обратилась 24-летняя женщина с жалобами на покраснение, покрытые корочкой папульные высыпания, болевые ощущения и припухлость на носу в течение 4 дней.

Симптомы развились после процедуры эстетической коррекции носа с помощью дермального филлера на основе ГК (Restylane Perlane, 1 мл). На следующий день после процедуры на носу появился пузырек, а чуть позже развились ангионевротический отек, эритема и появились покрытые коркой папулы (см. **рисунок**). Для определения возбудителя был взят мазок выделяемой жидкости. Результат оказался положительным на вирус простого герпеса.

Как оказалось, перед процедурой введения филлера пациентка не сообщила врачу о наличии в анамнезе эпизодов герпеса, поэтому никакой противовирусной профилактики не проводилось.

Пациентке была назначена противовирусная терапия ацикловиром 400 мг 3 раза в день в течение 7 дней. Через неделю противовирусного лечения клинические признаки улучшились.

Обсуждение

Литературный обзор

С целью анализа случаев реактивации герпеса после интрадермального введения гиалуроновой кислоты был проведен поиск по базам данных PubMed, Embase и Medline по ключевым словам «герпес, вирус простого герпеса (ВПГ), опоясывающий лишай, гиалуроновая кислота». Были найдены 4 статьи с описанием 4 случаев (см. **таблицу**), опубликованные в период с 1990 по август 2019 г. [5–8].

Таблица. Информация о случаях реактивации герпеса после внутридермальной инъекции гиалуроновой кислоты

Исследование	Возраст пациента	Пол	Зона	Симптом	Сколько длилось	Поведенный тест и результат	Лечение
Dougherty и соавт., 2011 [5]	Неизвестен	ж	Губы	Отек, подобный ангионевротическому, эритема, боль, образование корок	12 ч	Бактериальные и вирусные культуры (ВПГ1+)	Валацикловир
Gazzola и соавт., 2012 [6]	34 года	ж	Губы	Везикулы	2 дня	Не проводился	Ацикловир
Khoo и соавт., 2018 [7]	27 лет	ж	Нос	Головная боль и судороги	5 нед	Спинально-мозговая жидкость (ВПГ1+)	Ацикловир
Kim и соавт., 2013 [8]	Неизвестен	ж	Губы	Набухание, образование корок	Неизвестно	Не проводился	Ацикловир

Этиология и симптомы

Риск реактивации герпеса после введения дермального филлера невысок, частота реактивации вируса простого герпеса 1 (ВПГ-1) оценивается менее чем в 1,45% случаев, а вируса опоясывающего герпеса — еще реже [9].

В семействе вирусов герпеса, поражающих человека, есть 8 отдельных видов: ВПГ-1, ВПГ-2, вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6, вирус герпеса человека 7 и вирус герпеса человека 8. Все эти вирусы содержат двухцепочечную линейную ДНК, заключенную в икосаэдрический капсид, белковый тегумент и липидную оболочку [5, 6]. Эти вирусы должны реплицировать ДНК с последующей транскрипцией и экспрессией генов в ядре клетки-хозяина. Следовательно, характерные цитологические включения расположены внутри клеточных ядер.

Активная репликация вируса и иммунный ответ хозяина в большинстве случаев приводят к острым клиническим проявлениям. Острые симптомы включают ангионевротический отек, эритему, местную боль и образование корок. Снижение вирусной нагрузки сопровождается улучшением симптомов. Однако исчезновение симптомов не означает избавления от вируса. Иногда инфекция сохраняется внутри хозяина на долгие годы, если не на всю жизнь. На фоне ослабления иммунитета в результате болезни, стресса, неблагоприятных внешних условий инфекция может активироваться, и клинические симптомы вернутся [7, 8, 10].

В ряде научных публикаций говорится, что ГК сама по себе является защитным агентом, предотвращающим репликацию вируса [11]. Интересно, что противовирусная эффективность повышается с увеличением степени сульфатирования гиалуронового полимера [12].

Резюмируя, можно выделить по меньшей мере 3 фактора, способных вызвать реактивацию вируса и привести к вспышкам герпеса после интрадермального введения ГК:

- 1) местная травма, в том числе прямое повреждение аксона иглой;
- 2) воспалительная реакция в ткани;
- 3) системный стресс или иммуносупрессия.

Реактивация вируса обычно происходит в области введения филлера, чаще всего в периоральной зоне и носогубных складках. Клинические проявления развиваются в течение 1–2 сут после процедуры [5–7]. Однако в некоторых случаях реактивация вируса может распространяться и на соседние области. Предположительно, характер клинических проявлений, в том числе склонность к распространению, определяется возбудителем, в качестве которого чаще всего выявляются ВПГ-1 и вирус ветряной оспы. Khoo C.C. и соавт. сообщают о случае энцефалита, вызванного ВПГ-1, после введения дермального филлера в нос [13]. ВПГ может присутствовать в ганглиях задних корешков длительное время и в какой-то момент реактивироваться, вызывая менингит или энцефалит.

Диагностика

Симптомами реактивации герпеса после введения филлера, как правило, являются ангионевротический отек, эритема, местная боль и образование корок, которые обычно появляются в течение 1–2 сут после процедуры. Необходимо отличать этот симптом от аллергических реакций. Острые аллергические реакции на ГК обычно возникают в течение 48 ч после про-

цедуры и проявляются как воспалительный или невоспалительный отек в месте инъекции, локальные изменения кожи и т.д. Гистопатологического исследования препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, обычно недостаточно для постановки диагноза. Вирусный посев, который до сих пор считается «золотым стандартом», требует много времени и имеет более низкую чувствительность по сравнению с другими методами. Мазки Цанка на ВПГ и вирус ветряной оспы легко и быстро готовятся в клинических условиях и в случае положительного результата позволяют быстро и недорого поставить диагноз [14].

Итак, герпесвирусную инфекцию можно заподозрить, если:

- 1) пациенту была проведена процедура введения гиалуронового филлера в течение последних 48 ч;
- 2) пациент мог не сообщить врачу о герпесе в анамнезе;
- 3) у пациента имеется герпетическое поражение кожи или неврологические симптомы энцефалита;
- 4) экспериментальное исследование (вирусный посев) дает положительные результаты.

Терапия

Для лечения симптомов ВПГ используются противовирусные препараты (ацикловир, валацикловир гидрохлорид и фамцикловир). Принятый терапевтический подход можно разделить на 3 части:

- 1) прерывистая эпизодическая терапия (ПЭТ);
- 2) хроническая супрессивная терапия;
- 3) периодическая супрессивная терапия.

ПЭТ назначают при острых эпизодах хронического заболевания, хроническая супрессивная терапия применяется при частых рецидивах с тяжелыми функциональными нарушениями и обезображиванием, а периодическая супрессивная терапия используется для предотвращения орального и генитального герпеса на короткие периоды. В случае вспышки ВПГ следует назначать ПЭТ с 400 мг ацикловира 3 раза в день в течение 10 дней или 1 г валацикловира гидрохлорида 2 раза в день в течение 7 дней [15].

Профилактика

Практикующие врачи должны собирать как можно более точный медицинский анамнез пациента, включая кожные симптомы, которые могут указывать на предыдущую вспышку герпеса (пузырьки, эритема, шелушение), и информацию о прошлых процедурах введения филлеров (зона введения, препарат, периодичность и пр.) [16].

Правильное клиническое обследование и строгий контроль после процедуры также необходимы для предотвращения и эффективного лечения любой реактивации герпеса. Пациентам с герпесом в анамнезе или с плохим иммунитетом следует рекомендовать пероральную профилактику 400 мг ацикловира 3 раза в день в течение 10 дней или 1 г валацикловира 2 раза в день в течение 7 дней [17].

Заключение

Реактивация герпеса после интрадермального введения ГК встречается довольно редко, но требует достаточного внимания со стороны косметологов для постановки правильного диагноза, профилактики и лечения.