

Гиалуронидаза: опыт лечения осложнений после введения филлеров

Юцковская Яна Александровна

Д.м.н., профессор, врач высшей категории, президент Евро-Азиатской ассоциации специалистов эстетической медицины, член совета директоров Национального альянса дерматологов и косметологов, внештатный эксперт Росздравнадзора МЗ РФ, главный редактор журнала «Косметика и медицина», член редакционной коллегии журнала MJDR, Москва

Кислицына Алена Игоревна

Врач-дерматовенеролог, «Клиника профессора Юцковской», Москва

Байбарина Елена Валерьевна

врач-дерматовенеролог высшей категории, главный врач клиники «Центр врачебной косметологии», генеральный директор сети клиник «Клиника Елены Байбариной», член Экспертного совета по ботулинотерапии, контурной пластике и нитевому лифтингу, Москва

Тер-Терьян Эдуард Григорьевич

врач — пластический хирург, преподаватель «Школы профессора Юцковской», сертифицированный тренер компаний «Merz» и «Artos», Москва

Заброда Константин Владимирович

врач — пластический хирург, сертифицированный тренер компании «Merz», Красноярск

Туркевич Александр Юрьевич

К.м.н., врач-дерматовенеролог, онколог, доцент Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, профессор Университета им. Гульельмо Маркони (Италия), Львов, Украина

Туркевич Данила Александрович

студент Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, председатель Студенческого научного сообщества ЛНМУ им. Данила Галицкого, Львов, Украина

Уфимцева Наталия Борисовна

врач-дерматовенеролог, косметолог, директор клиники «Натали Клиник», сертифицированный тренер по инъекционным препаратам компании «Merz», Самара

Абстракт

Рассмотрены возможности применения ферментных препаратов на основе гиалуронидазы при нежелательных явлениях и сосудистых осложнениях, развивающихся после введения различных дермальных филлеров. Приведены клинические примеры. Показано, что изучение механизма воздействия ферментных препаратов на основе гиалуронидазы на филлеры, в особенности на гидроксипатит кальция, является перспективным направлением в косметологии.

Ключевые слова: гиалуронидаза, гиалуроновая кислота, филлеры на основе гидроксипатита кальция, сосудистые осложнения применения филлеров

На сегодняшний день популярность проведения контурной пластики лица с помощью филлеров только растет. В связи с этим увеличивается частота нежелательных явлений и сосудистых осложнений. И если при эмболизации сосуда филлером гиалуронозой кислоты (ГК) врач-косметолог в первую очередь использует все известные препараты гиалуронидазы, что же делать в случае осложнения, вызванного филлером на основе гидроксипатита кальция? Мы представляем несколько клинических случаев эффективности применения ферментных препаратов на основе гиалуронидазы при сосудистых осложнениях, развившихся после введения филлеров.

Препараты гиалуронидазы занимают особое место среди современных лечебных средств, содержащих ферменты. Уникальная способность гиалуронидазы катализировать реакцию гидролитического расщепления ГК и родственных ей соединений делает ее незаменимой в лечении различных осложнений, развивающихся после введения филлеров.

Еще раз о том, что представляет собой гиалуронидаза

Гиалуронидаза — это группа ферментов, способствующих расщеплению кислых мукополисахаридов, в том числе ГК. В косметологии используется тестикулярная гиалуронидаза (гиалуронат-эндо-β-N-ацетилгексозаминидазы), которую получают из семенников крупного рогатого скота [1]. Гиалуронидаза вызывает распад ГК до глюкозамина и глюкуронозой

Специфичность гиалуронидазы

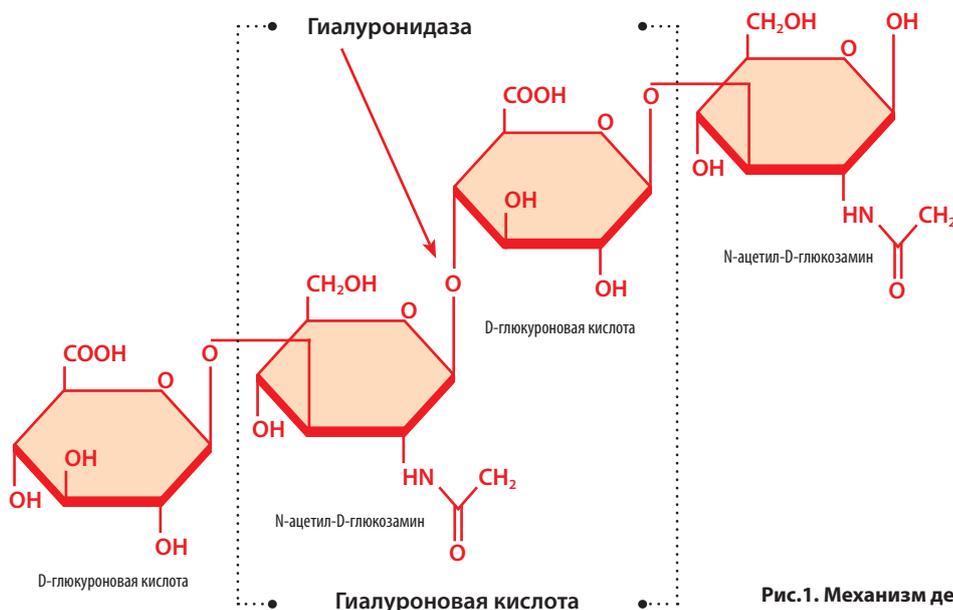


Рис. 1. Механизм действия гиалуронидазы (схема) [2]

кислоты и тем самым уменьшает ее вязкость, увеличивает тканевую и сосудистую проницаемость, облегчает диффузию жидкостей в межтканевое пространство, способствует устранению или уменьшению степени фиброза и в некоторых случаях обладает противовоспалительной активностью.

Гиалуронидаза способна «разрезать» длинные полимеры ГК на олигомеры, которые иммунная система уже не воспринимает как инородные тела. Активность данного фермента высокоспецифична — он гидролизует связи между N-ацетил-D-глюкозамином и D-глюкуроновой кислотой (рис. 1) [2]. Таким образом, следует учитывать, что гиалуронидаза не сможет оказать «экстренную помощь» при введении излишнего количества другого вида веществ (например, полимолочной кислоты, коллагена, силикона) или при иммунных реакциях на данные соединения.

Гиалуронидаза выпускается преимущественно в лиофилизированной форме, перед применением ее смешивают со стерильным физиологическим раствором. Препарат не содержит консервантов, поэтому подлежит немедленному использованию после разведения.

За более чем 40-летнюю историю применения гиалуронидазы накопилось значительное количество материалов о возникновении связанных с ее применением нежелательных побочных реакций. Причиной, по-видимому, является то, что препараты гиалуронидазы готовят на основе гетерологичного для человека сырья животного происхождения — тестикул крупного рогатого скота. Например, по литературным данным, до 20% терапевтической дозы лидазы приходится на долю высокоаллергенного белка, что значительно увеличивает антигенную нагрузку на организм.

Действующая в России ФС 42-2606-93, регламентирующая качество выпускаемых препаратов гиалуронидазы, не ограничивает верхний предел содержания общего белка, что необходимо для снижения антигенной нагрузки, а, напротив, лимитирует нижний предел: «...не менее 10 мг/мл». Исходя из требований к величине общей (64–128 УЕ/мл) и удельной активности (не менее 4 УЕ/мг белка), следует заключить, что содержание белка в препарате допускается до 32 мг/мл [3].

Препараты, содержащие гиалуронидазу

В настоящее время доступны несколько разновидностей лекарственных форм, содержащих гиалуронидазу. К ним относятся лиофилизированный порошок, раствор для инъекций, крем (гель) для наружного использования, суппозитории (см. таблицу).

Лидаза

В основу этого препарата входят фермент гиалуронидаза и дополнительные вещества. В настоящее время это средство выпускают в нескольких формах: порошок, предназначенный для наружного применения, и лиофилизат для приготовления раствора (в 1 ампуле с лиофилизированным порошком содержится лидаза 64 УЕ). Он может быть использован как для инъекций, так и для наружного применения.

Известно, что ферментный препарат Лидаза эффективен при лечении заболеваний, связанных с гиперплазией тканей. Кроме того, с помощью Лидазы, вводимой инъекционно, осуществляют коррекцию негативных последствий после косметических операций по омоложению. Применение лидазы в косметологии способствует уменьшению отечности, восстановлению нормального лимфотока, рассасыванию гематом.

Как показывает практика, лекарственное средство Лидаза хорошо переносится пациентами даже при высокой чувствительности и тяжелых осложнениях. В редких случаях возможна аллергическая реакция, чаще в виде кожных проявлений.

Лидазу применяют также и в других лекарственных формах, например в виде мази на основе тизоля (лидаза 128 УЕ; тизоль 10 г). Средство способствует быстрейшему восстановлению кожных покровов, рассасыванию рубцов, эффективно при гематомах. Изготавливается препарат по рецепту в производственных аптеках.

Димексид в комбинации с Лидазой способствует лучшему проникновению активного вещества в ткани. Тампоны и примочки с этим раствором эффективны при отеках, а также при гнойных образованиях.

Ронидаза

Препарат получают аналогичным с лидазой способом. Выпускается в форме порошка во флаконах по 5 и 10 г. Показаниями к применению Ронидазы являются раневые и рубцовые поражения кожи, контрактура Дюпюитрена в начальной стадии, тугоподвижность суставов, длительно незаживающие язвы (в том числе лучевые), подготовка к кожно-пластическим операциям по поводу рубцов.

В качестве побочных действий могут наблюдаться раздражение кожи и местные аллергические реакции (быстро исчезают при перерыве в лечении).

Способ применения препарата следующий. Порошок наносят на увлажненную стерильным изотоническим раствором натрия хлорида стерильную марлевую

Таблица. Препараты, содержащие гиалуронидазу

Название препарата	Форма
Лидаза	Порошок, лиофилизат, раствор
Ронидаза	Порошок
Биогиал	Ллиофилизат
Лидаза М	Ллиофилизат, порошок
Нидаза-ИМБИО	Порошок, лиофилизат
Актиногиал	Ллиофилизат
Луронит	Порошок
Гиалуронидаза	Ллиофилизат
Имофераза	Гель для наружного применения
Рекомбинантная гиалуронидаза РВ3000	Трансдермальная микроэмульсия

салфетку (сложенную в 4–5 слоев), которую накладывают на пораженный участок, покрывают вощеной бумагой и фиксируют мягкой повязкой. Повязку оставляют на 16–18 ч. Назначают процедуру ежедневно в течение 15–30 дней в зависимости от тяжести поражения и терапевтического эффекта. При длительном применении делают перерывы на 3–4 дня после каждых 2 нед лечения. Количество применяемого препарата дозируют соответственно площади поражения, но не менее 16 УЕ (100 мг) на каждый 1 см² поверхности. При большой площади поражения (более 5% от общей поверхности тела) препарат наносят в дозе, не превышающей 64 УЕ на 1 см² поверхности (можно напылять инсуфлятором на раневые поверхности). При контрактурах и тугоподвижности суставов лечение сочетают с лечебной гимнастикой.

Актиногиал

Препарат представлен в лиофилизированной форме для наружного применения. Во флаконах 10 мл содержится 100 мг (300 МЕ) гиалуронидазы. Противопоказания не выявлены. Возможны гиперчувствительность и аллергические реакции, проходящие после отмены Актиногиала. Актиногиал прост в применении, но имеет ряд особенностей, которые следует учитывать при проведении процедур.

Варианты применения препарата:

- в виде примочек, компрессов, масок;
- в комплексе с ионофорезом, лазеротерапией и другими методами, применяемыми в косметологии;
- добавление в массажное масло или кремы, мази, гели, используемые пациентами в домашних условиях.

Препарат хорошо растворим в воде, поэтому для разведения можно использовать весь объем флакона (10 мл) или его половину (5 мл). После разведения Актиногиал сохраняет свою активность в течение суток при хранении в холодильнике.

Содержимое флакона с препаратом Актиногиал можно добавить к 10 г крема (примерно 2 чайные ложки без верха), перемешать и хранить в холодильнике. Использовать крем с добавлением Актиногиала необходимо в течение 2 нед.

В связи с высокой пенетрирующей (проводниковой) активностью препарат можно использовать в сочетании с любыми антивозрастными, увлажняющими, антицеллюлитными, а также противовоспалительными, обезболивающими и другими кремами и мазями как путем добавления Актиногиала к мази или крему, так и в виде компрессов, масок, повязок на места воздействия после нанесения крема или мази. Длительность ношения маски, повязки, компресса — 10–12 часов (целесообразно оставлять на ночь).

При выполнении ионофореза с препаратом Актиногиал содержимое флакона (300 МЕ) рекомендуется растворять в 60 мл дистиллированной воды, добавлять 2–3 капли 0,1% раствора соляной кислоты и вводить с анода на пораженный участок в течение 20–30 мин.

Препарат нельзя наносить на открытые раны, однако он может предотвратить образование рубцов, контрактур при применении на начальных этапах заживления раны (после появления грануляций и эпителизации поверхности).

Разовая доза препарата составляет 300 МЕ (содержимое 1 флакона) и может быть увеличена при больших площадях поражения до 600 МЕ. Курс лечения препаратом Актиногиал составляет от 10 до 30 дней. В сложных случаях при хорошей переносимости и необходимости курс может быть продлен до 2 мес и более. Не сочетается с препаратами, содержащими как высокомолекулярную, так и низкомолекулярную ГК.

Луронит

Препарат представлен в виде порошка, применяется наружно, оказывает регенерирующее действие. Раствор препарата получают, вводя во флакон с луронитом 2,5 мл 0,5% раствора новокаина, равномерно наносят на марлевую салфетку, которую накладывают на рану и фиксируют бинтом. Повязку меняют через 2 дня, курс

лечения 20–30 дней. Для подготовки гранулирующих язв и ран к операции кожной пластики препарат применяют в течение 5–7 дней.

Лонгидаза

Препарат принципиально новый, создан в «Государственном научном центре «Институт иммунологии» ФМБА на основе гиалуронидазы и полиоксидония и представляет собой конъюгат протеолитического фермента гиалуронидаза с высокомолекулярным носителем из группы производных оксида азота поли-1,4-этиленпиперазина. Эта технология направлена на преодоление неустойчивости лидазы в организме.

Лонгидаза обладает всем спектром фармакологических свойств, присущих лекарственным средствам с гиалуронидазной активностью, а также является мощным иммуномодулятором. Специфический субстрат гиалуронидазы представлен гликозаминогликанами (это ГК, хондроитин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат — «цементирующие» вещества соединительной ткани).

По сути, Лонгидаза — это физиологически активный комплекс с доказанной эффективностью при лечении болезней, вызванных гиперплазией тканей.

В результате гидролиза (деполимеризации) уменьшается вязкость гликозаминогликанов, способность связывать воду и ионы металлов. Как следствие, увеличивается проницаемость тканей, улучшается их трофика, уменьшаются отеки, рассасываются гематомы, повышается эластичность рубцово-измененных участков, устраняются контрактуры и спайки, увеличивается подвижность суставов. Эффект наиболее выражен в начальных стадиях патологического процесса.

Клинический эффект препарата Лонгидаза значительно выше, чем эффект нативной гиалуронидазы. Конъюгация повышает устойчивость фермента к действию температуры и ингибиторов, увеличивает его активность и пролонгирует действие.

Ферментативная активность препарата Лонгидаза сохраняется при температуре 37 °С в течение 20 суток, в то время как нативная гиалуронидаза в этих же условиях утрачивает свою активность в течение суток. В препарате Лонгидаза сохраняются и фармакологические свойства носителя, обладающего хелатирующей, антиоксидантной, противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью.

Лонгидаза способна связывать освобождающиеся при гидролизе гликозаминогликанов ионы железа — активаторы свободно-радикальных реакций, ингибиторы гиалуронидазы и стимуляторы синтеза коллагена — и тем самым подавлять обратную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани. Политропные свойства препарата Лонгидаза реализуются в выраженном противомембранном действии, экспериментально доказанном биохимическими, гистологическими и электронно-микроскопическими исследованиями на модели пневмофиброза.

Препарат Лонгидаза регулирует (повышает или снижает — в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления (интерлейкин IL-1 и ФНО α), способен ослаблять течение острой фазы воспаления, повышать гуморальный иммунный ответ и резистентность организма к инфекции.

Имофераза

Препарат на основе гиалуронидазы предназначен для наружного применения в виде крема (мази) для коррекции рубцов и устранения последствий неудачной контурной пластики филлерами. Использовать препарат можно только после полной эпителизации (заживления) раневой поверхности, не ранее чем через 2–3 нед после повреждения.

Рекомбинантная гиалуронидаза RB3000

Об исследованиях безопасности и эффективности этого препарата для наружного применения нет достаточной информации [4, 5].

Приводим несколько клинических наблюдений с использованием препаратов на основе гиалуронидазы.



Рис. 2. Пациентка К., до процедуры

Клинический случай 1

Пациентка К., 34 года. Без соматической патологии, аллергологический анамнез не отягощен (рис. 2). Пациентке проведена коррекция спинки носа и кожной части колумеллы препаратом Radiesse без разведения с помощью канюли 22G × 70 мм. Объем введенного препарата в область спинки носа 0,3 мл и в область колумеллы 0,2 мл (рис. 3, 4).

После проведения процедуры появилось легкое побеление в области верхней губы, болезненных ощущений при этом не было, так как процедуру выполняли под местной анестезией препаратом, содержащим адреналин и артикаин (рис. 5).

Спустя 2 часа появились сетчатое ливедо и цианоз в области верхней губы. На основании клинических проявлений и проведенной процедуры контурной пластики выставлен диагноз: эмболия артерии колумеллы и ветви верхней губной артерии.

Пациентке ввели препарат на основе гиалуронидазы 1500 МЕ в стандартном разведении с 2 мл раствора NaCl 0,9% в объеме 1 мл и назначили препарат Виагра в дозировке 100 мг однократно. Динамики не наблюдалось (рис. 6).

На 2-е сутки после процедуры пациентка жаловалась на отечность и снижение чувствительности верхней губы и не проходящую синеву в этой области. Объективно: отек в области верхней губы, цианоз в области верхней губы распространился вплоть до носогубных складок. Назначен препарат Виагра 100 мг однократно (рис. 7).

На 3-и сутки после процедуры пациентка жаловалась на ощущение жжения слизистой, нарастающий отек, снижение активности губы, онемение кончика носа.

Объективно: цианоз в области верхней губы увеличился, отек губы нарастает, в области кончика носа — побеление, на слизистой оболочке верхней губы единичные петехии, участки ишемии, слизистая оболочка отечна (рис. 8).

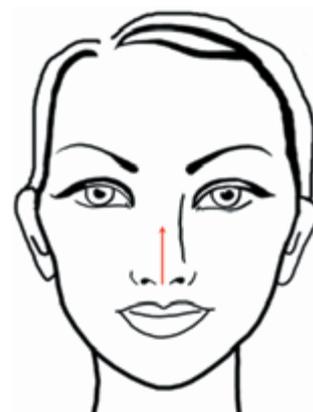


Рис. 3. Схема введения препарата Radiesse пациентке К. с целью коррекции спинки носа и кожной части колумеллы



Рис. 4. Пациентка К., сразу после коррекции спинки носа и кожной части колумеллы препаратом Radiesse



Рис. 5. Пациентка К., легкое побеление в области верхней губы после коррекции препаратом Radiesse спинки носа и кожной части колумеллы



Рис. 6. Пациентка К. после 1-го введения ферментного препарата на основе гиалуронидазы

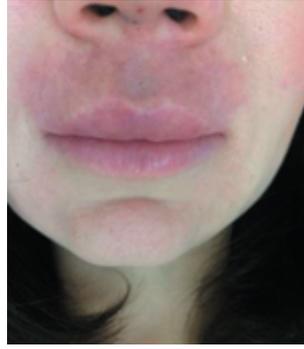


Рис. 7. Пациентка К., 2-е сутки после процедуры, отек и цианоз в области верхней губы

В связи с отрицательной динамикой процесса сделаны следующие назначения:

- гипербарическая оксигенация (ГБО) — 1 процедура продолжительностью 30 мин;
- препарат на основе гиалуронидазы 1500 МЕ в стандартном разведении на 2 мл раствора NaCl 0,9% — инъекции в область колумеллы, верхней губы 0,5 мл;
- препарат Трентал 400 мг на 250 мл раствора NaCl 0,9%, внутривенная инфузия в течение часа;
- препарат Дексаметазон 12 мг внутримышечно;
- мазь Солкосерил на слизистую оболочку губы;
- препарат Виагра 100 мг однократно.

На 4-е сутки после процедуры жалобы пациентки прежние, хотя отмечает некоторую положительную динамику. Объективно: кожа верхней губы бледно-розового цвета, слизистая отечна, единичные петехии, без динамики. Болезненность при пальпации колумеллы и кончика носа. Отек уменьшился (рис. 9).

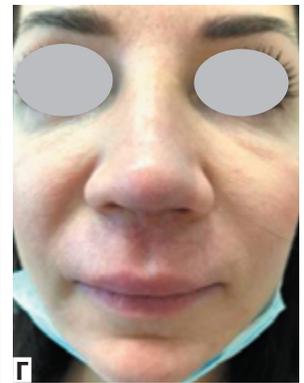


Рис. 8. Пациентка К., 3-и сутки после процедуры, отек и цианоз в области верхней губы, побеление в области кончика носа (А); единичные петехии и участки ишемии на отечной слизистой оболочке верхней губы (Б); процедура гипербарической оксигенации (В); после 2-го введения ферментного препарата на основе гиалуронидазы (Г)

Назначения:

- ГБО — 2 процедуры по 30 мин с интервалом 2 часа;
- препарат Дексаметазон 8 мг внутримышечно;
- препарат Трентал 400 мг на 250 мл раствора NaCl 0,9%, внутривенная инфузия в течение часа;
- препарат на основе гиалуронидазы 1500 МЕ в стандартном разведении на 2 мл раствора NaCl 0,9% — инъекции в область колумеллы, верхней губы 0,5 мл;
- мазь Солкосерил на слизистую оболочку губы;
- препарат Нимесулид 100 мг 2 раза в день.

На 5-е сутки после процедуры отмечена положительная динамика. Верхняя губа значительно сократилась в объеме, кожа светло-розового цвета, петехии менее выражены, цвет слизистой восстановлен до розовой окраски, онемение губы уменьшилось (рис. 10).

Назначения:

- ГБО — 2 процедуры по 30 мин с интервалом 2 часа;
- препарат Дексаметазон 4 мг внутримышечно;
- мазь Солкосерил на слизистую оболочку губы в течение 7 дней;
- препарат Нимесулид 100 мг 2 раза в день в течение 7 дней.

Пациентку активно наблюдали в течение 2 нед до полного исчезновения признаков ишемии.

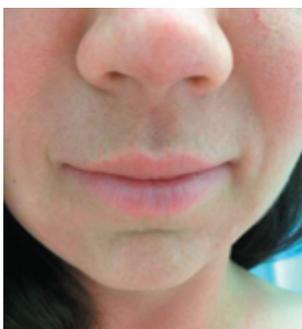


Рис. 9. Пациентка К., 4-е сутки после процедуры, положительная динамика после 3-го введения ферментного препарата на основе гиалуронидазы

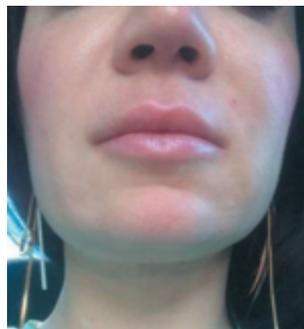


Рис. 10. Пациентка К., через 2 нед после процедуры, признаков ишемии нет

Клинический случай 2

Пациентка Ю., 31 год, из особенностей анамнеза: «аллергическая» реакция на алкоголь — покраснение, зуд щечных областей.

14.07.2018. Пациентке введен препарат Radiesse 1,5 мл + лидокаин 0,25 мл в щечно-скуловые зоны супрапериостально иглой 27G × 19 мм с целью коррекции дефицита объемов средней трети лица (**рис. 11**). При введении медиального болюса слева пациентка отметила резкую болезненность, косметолог сместила иглу на 2 мм и закончила введение препарата. Пациентка отпущена домой.

Через 6 часов после процедуры пациентка обратилась с жалобами на онемение крыла носа слева и верхней губы слева, покраснение левой щеки. Объективно: сетчатое ливедо в носощечной области слева, петехии на слизистой верхней губы слева. Врачом проведен мануальный массаж этой зоны и назначен препарат Нимесулид 100 мг однократно (**рис. 12**).

15.07.2018 (08:00). На 2-е сутки после процедуры у пациентки сохраняются отек и онемение (**рис. 13**).

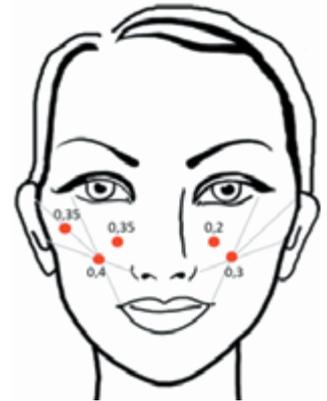


Рис. 11. Схема коррекции, выполненной пациентке Ю. (введение препарата Radiesse в щечно-скуловые зоны супрапериостально)



Рис. 12. Пациентка Ю., 14.07.2018, через 6 часов после коррекции: покраснение левой щеки, сетчатое ливедо в носощечной области слева (А); петехии на слизистой верхней губы слева (Б); после мануального массажа (В)



Рис. 13. Пациентка Ю., 15.07.2018 (08:00), 2-е сутки после процедуры, умеренная отечность средней зоны лица слева (А); гиперемия с усилением сосудистого рисунка в инфраорбитальной области (Б)

15.07.2018 (13:00). Со слов пациентки, появились ноющие боли в области верхних зубов слева (центральный и боковой резцы, клык и первый премоляр), сохраняется онемение левого крыла носа и верхней губы слева. Объективно: умеренная отечность средней зоны лица слева, гиперемия с усилением сосудистого рисунка в инфраорбитальной области, при пальпации умеренная боль в проекции *foramen infraorbitale*. Сохраняются петехии на слизистой оболочке верхней губы (**рис. 14**).

На основании клинических проявлений, анамнеза и проведенной процедуры контурной пластики, выставлен диагноз: тромбоз *a. infraorbitalis*.

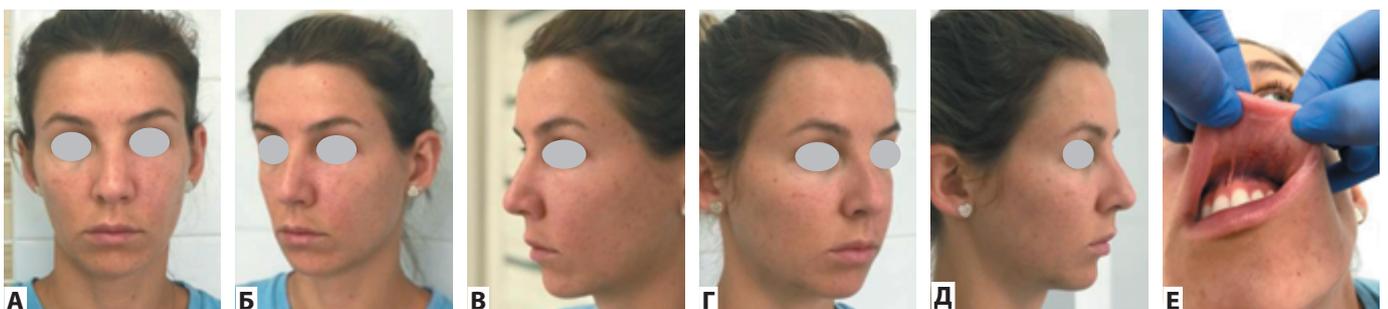


Рис. 14. Пациентка Ю., 15.07.2018 (13:00), 2-е сутки после процедуры. Умеренная отечность средней зоны лица слева (А); гиперемия с усилением сосудистого рисунка в инфраорбитальной области (Б, В); усиление сосудистого рисунка справа (Г, Д); сохраняются петехии на слизистой оболочке верхней губы (Е)

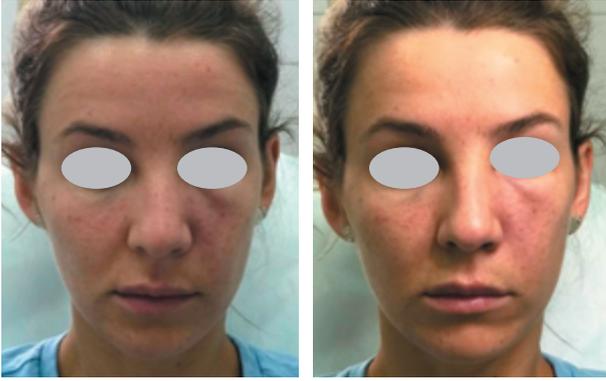


Рис. 15. Пациентка Ю., 15.07.2018 (14:00), 2-е сутки после процедуры, сразу после 1-го введения ферментного препарата на основе гиалуронидазы



Рис. 16. Пациентка Ю., 15.07.2018 (16:00), 2-е сутки после процедуры, сразу после 2-го введения ферментного препарата на основе гиалуронидазы

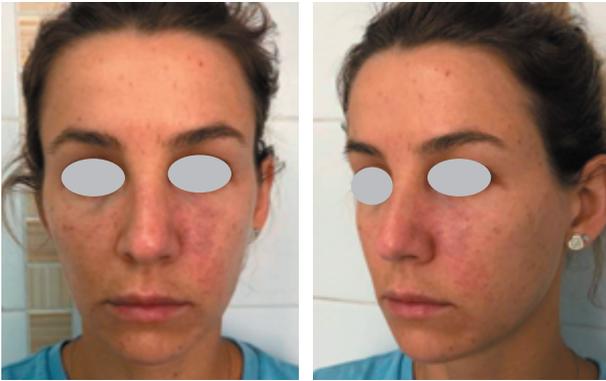


Рис. 17. Пациентка Ю., 15.07.2018 (18:00), 2-е сутки после процедуры, сразу после 3-го введения ферментного препарата на основе гиалуронидазы



Рис. 18. Пациентка Ю., 15.07.2018 (20:00), 2-е сутки после процедуры, сразу после 4-го введения ферментного препарата на основе гиалуронидазы



Рис. 19. Пациентка Ю., 16.07.2018 (10:00), 3-и сутки после коррекции, уменьшение отека левой половины лица

Проведено следующее лечение:

- учитывая условный аллергоанамнез, перед сессией введения препарата на основе гиалуронидазы однократно выполнили внутримышечную инъекцию глюкокортикостероидного гормона Дексаметазон 8 мг;
- далее в *infraorbital region* и белое пятно по центру вводили ферментный препарат на основе гиалуронидазы (750 ЕД) 2 мл раствора (разведение в 8 мл р-ра NaCl 0,9%) каждые 2 часа. Всего проведено 4 инъекции (3000 ME);
- Актотевин (препарат из группы стимуляторов регенерации тканей) 400 мг 10 мл в течение 5 дней внутривенно капельно медленно на 200 мл NaCl 0,9%;
- Цефтриаксон 1 г внутривенно медленно капельно в 100 мл NaCl 0,9% 1 раз в сутки в течение 5 дней;
- Виагра 100 мг в таблетках внутрь ежедневно в течение 3 дней;
- Солкосерил мазь в течение 3 дней, далее спрей EpiDermG (препарат на основе эпидермального фактора роста);
- Нимесулид по 100 мг 2 раза в день (учитывая болевой синдром);
- микротоковая терапия и массаж.

Результаты введения ферментного препарата на основе гиалуронидазы и динамика процесса отражены на рис. 15–18. После 3-го введения препарата пациентка отметила зуд в области носа; после 4-го введения дополнительно внутривенно капельно ввели Актотевин, пациентка почувствовала заложенность носа.

16.07.2018 (10:00). На 3-и сутки после проведения коррекции пациентка отметила уменьшение отека левой половины лица (рис. 19).

16.07.2018 (15:00). Через 5 часов началось усиление отека левой половины лица (рис. 20).

16.07.2018 (19:00). Еще через 4 часа пациентка отметила положительную динамику, частичное восстановление чувствительности. После легкого массажа появилось жжение кожи лица слева. Сформировалась подкожная гематома по контуру нижней челюсти (рис. 21).

17.07.2018 (12:00). 4-е сутки. Пациентка пожаловалась на появление болей нарывающего характера. Принято решение повторить двукратно введение ферментного препарата на основе гиалуронидазы с интервалом 2 часа. Петехии на слизистой верхней губы купированы (рис. 22).

18.07.2018 (19:00). 5-е сутки. Со слов пациентки, началось восстановление чувствительности области носа, сохранялось частичное онемение верхней губы. Сформировался участок поверхностного некроза кожи в области *foramen infraorbitale* (рис. 23).

22.07.2018 (12:00). На 9-е сутки пациентка отметила полное восстановление чувствительности области носа, верхней губы. Отошла корка в области *foramen infraorbitale*. Рекомендован солнцезащитный крем SPF 50 (рис. 24).



Рис. 20. Пациентка Ю., 16.07.2018 (15:00), 3-и сутки после коррекции, усиление отека левой половины лица

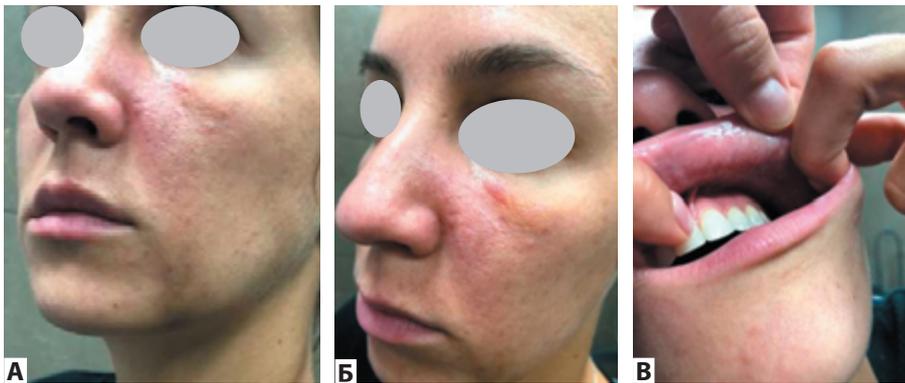


Рис. 22. Пациентка Ю., 17.07.2018 (12:00), 4-е сутки после коррекции и после двукратного введения ферментного препарата на основе гиалуронидазы с интервалом 2 часа (А, Б); петехии на слизистой верхней губы купированы (В)



Рис. 21. Пациентка Ю., 16.07.2018 (19:00), 3-и сутки после коррекции, подкожная гематома по контуру нижней челюсти



Рис. 23. Пациентка Ю., 18.07.2018 (19:00), 5-е сутки после коррекции, участок поверхностного некроза кожи в области *foramen infraorbitale* (А); подкожная гематома по контуру нижней челюсти (Б)



Рис. 24. Пациентка Ю., 22.07.2018 (12:00), 9-е сутки после коррекции, исчезновение признаков поверхностного некроза кожи

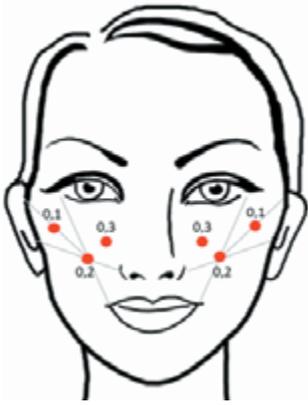


Рис. 25. Схема коррекции, выполненной пациентке А. (введение препарата на основе ГК Redensity II в область средней трети лица)

Клинический случай 3

Пациентка А., 35 лет, обратилась к врачу-косметологу с целью аугментации средней трети лица. Анамнез без особенностей.

Выполнена процедура введения препарата на основе ГК Redensity II с помощью иглы 27G × 19 мм в область средней трети лица объемом 1,0 мл (рис. 25). Во время процедуры возникла резкая боль справа и «мраморность» кожи, что свидетельствовало об эмболизации инфраорбитальной артерии. Введен ферментный препарат на основе гиалуронидазы 1500 МЕ в стандартном разведении в 1 мл раствора NaCl 0,9% и внутрь назначен препарат Виагра 50 мг (рис. 26). Пациентка находилась под активным наблюдением. Боль в проекции *foramen infraorbitale* сохранялась. Объективно: сетчатое ливедо усиливалось (рис. 27). Через 30 мин проведены повторная инъекция ферментного препарата на основе гиалуронидазы 1500 МЕ в стандартном разведении и инъекция препарата Дексаметазон 4 мг внутримышечно.

Далее пациентку наблюдали в течение 2 часов. Боль в проекции *foramen infraorbitale* сохранялась. Объективно: сетчатое ливедо усиливалось (рис. 28).

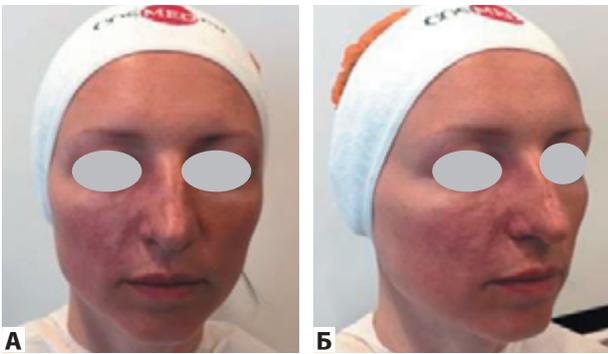


Рис. 26. Пациентка А., признаки эмболизации инфраорбитальной артерии (А); после 1-го введения ферментного препарата на основе гиалуронидазы (Б)



Рис. 27. Пациентка А., усиление сетчатого ливедо

Через 2 часа пациентке проведена повторная инъекция ферментного препарата на основе гиалуронидазы 1500 МЕ в стандартном разведении в 1 мл раствора NaCl 0,9%, внутрь назначен препарат Виагра 50 мг (рис. 29).

Еще через 2 часа наблюдения проведены повторная инъекция ферментного препарата на основе гиалуронидазы 1500 МЕ в стандартном разведении и внутримышечная инъекция препарата Дексаметазон 4 мг (рис. 30).

После комплекса процедур появилась положительная динамика. Так как пациентка иногородняя, связь на следующий день осуществлялась по телефону. Со слов пациентки, боль справа уменьшилась, визуально синева и «мраморность» стали бледнее. Через 7 дней пациентка отметила полное восстановление кожных покровов.



Рис. 28. Пациентка А., после 2-го введения ферментного препарата на основе гиалуронидазы



Рис. 29. Пациентка А., после 3-го введения ферментного препарата на основе гиалуронидазы

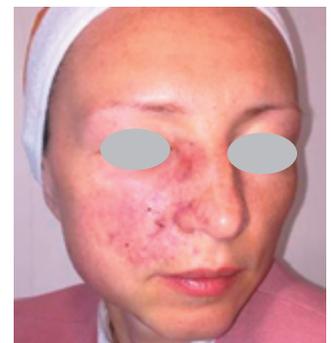


Рис. 30. Пациентка А., после 4-го введения ферментного препарата на основе гиалуронидазы. Положительная динамика

Клинический случай 4

Пациентка С., 52 года. Из анамнеза: трижды проводились процедуры объемного моделирования препаратом Radiesse 3,0 мл с периодичностью 1 раз в год. Коррекция носогубных складок препаратом на основе ГК и ботулинотерапия около года назад.

11.06.2018 проведена 4-я процедура объемной коррекции средней зоны лица и векторного лифтинга препаратом Radiesse 1,5 мл с помощью канюли 22G × 50 мм (рис. 31, 32).

Через 2 дня пациентка обратилась к лечащему врачу с жалобами на болезненность в месте введения филлера справа, а также на болезненные ощущения со стороны слизистой оболочки щеки справа (рис. 33).

При осмотре отмечен отек мягких тканей щеки справа, кожа гиперемирована с фиолетовым оттенком, сосудистый рисунок ливедо, четко видна граница нарушения микроциркуляции, температура кожи этой зоны нормальная, соответствует окружающим тканям, при пальпации отмечаются уплотнение и резкая болезненность в зоне введения филлера. На основании этих данных поставлен диагноз эмболии подглазничной вены.

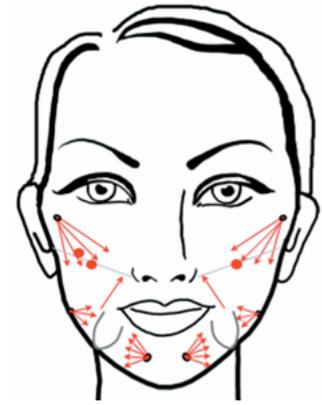


Рис. 31. Схема коррекции, выполненной пациентке С. (коррекция средней зоны лица и векторный лифтинг препаратом Radiesse)



Рис. 32. Пациентка С., до процедуры (А, Б); сразу после процедуры коррекции средней зоны лица и векторного лифтинга препаратом Radiesse (В, Г)

Назначено следующее лечение:

- Виагра 50 мг 1 раз в 4 дня;
- Трентал 400 мг 3 раза в день, 5 дней;
- Нимесулид по 200 мг 2 раза в день 5 дней;
- Амоксициллин 500 мг 2 раза в день, 7 дней;
- гепариновая мазь, Траумель местно для наружного применения.

На фоне проводимой терапии состояние тканей не улучшилось (рис. 34). Рекомендовано продолжить лечение. Назначено введение ферментного препарата на основе гиалуронидазы 1500 МЕ в стандартном разведении.

15.06.2018. Ферментный препарат на основе гиалуронидазы вводили в течение дня трижды по 1500 ЕД с интервалом в 4 часа. Субъективно сразу после проведения процедуры пациентка почувствовала облегчение.



Рис. 33. Пациентка С., через 2 дня после процедуры. Отек мягких тканей щеки, кожа гиперемирована, с фиолетовым оттенком, сосудистый рисунок ливедо, четко видна граница нарушения микроциркуляции



Рис. 34. Пациентка С., отсутствие положительной динамики на фоне лечения



Рис. 35. Пациентка С., после трехкратного с перерывом 4 часа введения ферментного препарата на основе гиалуронидазы, в подглазничной области некротическая корка размером 2,5 × 3 см

Объективно: отек тканей сохраняется, сосудистый рисунок менее выражен, пальпаторно напряжение и болезненность тканей меньше. На месте инфильтрата в подглазничной области сформировалась некротическая корка размером 2,5 × 3 см (**рис. 35**). Со стороны слизистой в преддверии ротовой полости в области вестибулярной складки определяется участок изъязвления, болезненный при пальпации (**рис. 36**).

Проведено ультразвуковое исследование. Осмотрены мягкие ткани правой щеки, кожа неравномерно утолщена до 3,7 мм, подкожная клетчатка умеренно повышенной эхогенности. Патологические образования не визуализируются. Эхографические признаки отека мягких тканей правой щеки.

В дополнение к лечению назначено:

- Фраксипарин 0,6 мл подкожно 1 раз в день, 7 дней;
- ферментный препарат на основе гиалуронидазы 1500 МЕ однократно;
- Актовегин 5 мл в 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно, 10 дней;
- Мирамистин для обработки слизистой оболочки полости рта;
- Метрогил Дента 3–4 раза в день.

16.06.2018. Объективно: некротическая корка и сосудистый рисунок сохраняются (**рис. 37**). Назначены препарат Цефтриаксон 1 г в/м инъекция 1 раз в сутки, Солкосерил местно.

20.06.2018. Осмотрена пластическим хирургом. На основании объективных данных выставлен диагноз: тромбоз лицевой вены. Субъективно пациентка отмечает улучшение состояния, болевых ощущений со стороны кожи и слизистых нет. Объективно: некротическая корка в проекции срединной скуловой зоны справа диаметром до 3 × 2,5 см с распространяющейся гиперемией до 6,0 см. (**рис. 38**). Со стороны слизистой преддверия ротовой полости в области вестибулярной складки участок изъязвления с признаками вторичного заживления (**рис. 39**).

Через 2 нед от начала осложнения назначен курс ГБО.

23.06.2018. Объективно: некротическая корка сохраняется (**рис. 40**). В качестве профилактики контаминации очага назначен Дифлюкан в капсулах 150 мг внутрь, Максилак по 1 капсуле 2 раза в сутки. Местно: препарат на основе эпидермального фактора роста — спрей EpiDermG 50 мл, комбинированный антибактериальный препарат Банеоцин.

Через месяц после начала лечения динамика положительная, выраженное улучшение после курса ГБО, признаков воспаления тканей нет, эпителизация кожи активная, формирующийся дефект тканей небольшой (**рис. 41**).

Заключение

Наиболее частыми симптомами окклюзии сосуда дермальным филлером являются резкая боль, бледность кожных покровов, сетчатое ливедо, появление экхимозов. При несвоевременном обращении возрастает риск развития некроза мягких тканей.

В США Озтурк Дж.Н. (Ozturk C.N.) и соавт. опубликовали обзор литературы, в котором описаны случаи нежелательных явлений при применении дермальных филлеров. В частности,



Рис. 36. Пациентка С., со стороны слизистой оболочки в преддверии ротовой полости в области вестибулярной складки участок изъязвления, болезненный при пальпации



Рис. 37. Пациентка С., 4-е сутки после коррекции, отек мягких тканей правой щеки, некротическая корка в проекции срединной скуловой зоны справа диаметром 3 × 2,5 см



Рис. 38. Пациентка С., 7-е сутки после коррекции, отек мягких тканей правой щеки, некротическая корка в проекции срединной скуловой зоны справа диаметром 3 × 2,5 см с распространяющейся гиперемией до 6,0 см



Рис. 39. Пациентка С., 7-е сутки после коррекции, со стороны слизистой преддверия ротовой полости в области вестибулярной складки участок изъязвления с признаками вторичного заживления

более чем в 50% из 61 описанного случая использовалась гиалуроновая кислота [6]. По данным мировой литературы, применение препаратов на основе гиалуронидазы является одним из приоритетных шагов в коррекции нежелательных явлений, в особенности после введения филлеров на основе гиалуроновой кислоты. Ким Д.В. (Kim D.W.) и соавт. выявили, что применение гиалуронидазы в первые 4 часа после инъекции филлера гиалуроновой кислоты дает более выраженный результат, чем позднее начало проведения инъекций [7].

Воздействие гиалуронидазы на гидроксипатит кальция еще достаточно не изучено. Опосредованные механизмы действия гиалуронидазы, такие как расширение сосудов, улучшение микроциркуляции в зоне ишемии и оксигенации тканей подтверждают клинические случаи из мировой практики. Например, в США Дайян С.Х. (Dayan S.H.) и соавт. описали 3 случая некроза в носогубной и инфраорбитальной областях. Для лечения использована комбинация гиалуронидазы с нитроглицериновой пастой и кислородным кремом наружно, аспирином внутрь [8].

Таким образом, применение ферментных препаратов на основе гиалуронидазы при нежелательных явлениях после введения различных дермальных филлеров и изучение механизма воздействия, в особенности на гидроксипатит кальция, является перспективным направлением в косметологии в условиях стремительно развивающихся методов.



Рис. 40. Пациентка С., через 2 нед после начала лечения осложнения, некротическая корка сохраняется



Рис. 41. Пациентка С., через месяц после начала лечения осложнения динамика положительная, признаков воспаления тканей нет, эпителизация кожи активная, формирующийся дефект тканей небольшой

Литература



1. Lee A., Grummer S.E., Kriegel D., Marmur E. Hyaluronidase. *Dermatol Surg* 2010; 36(7): 1071–1077.
2. Делре Ф. Гиалуронидаза в практике врача эстетической медицины. По материалам сайта zrenielib.ru/docs/index-5879.html
3. Кулакова Е.Б. Технологии очистки тестикулярной гиалуронидазы, лекарственные формы и их стандартизация: дисс. ... канд. фармацевт. наук. Пермь, 2003.
4. Клиническая фармакология. Под ред. акад. РАМН В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
5. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Под ред. акад. В.Г. Кукеса и проф. А.Г. Стародубцева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
6. Ozturk C.N., Li Y., Tung R., et al. Complications following injection of soft-tissue fillers. *Aesthet Surg J* 2013; 33(6): 862–877.
7. Kim D.-W., Yoon E.-S., Ji Y.-H., et al. Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011; (6) 12: 1590–1595.
8. Dayan S.H., Arkins J.P., Mathison C.C. Management of impending necrosis associated with soft tissue filler injections. *J Drugs Dermatol: JDD* 2011; 10(9): 1007–1012.