

ЧТО ПРОИСХОДИТ С ФИЛЛЕРОМ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ QT FILL SUB-Q С МРТ-ДИАГНОСТИКОЙ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ АНАЛИЗОМ

Мураков Станислав Вячеславович

д.м.н., дерматове-
неролог, космето-
лог, медицинский
директор Lotos
United, доцент
кафедры дерма-
товенерологии
и косметологии
Академии постди-
пломного образо-
вания ФГБУ ФНКЦ
ФМБА России,
член редакционно-
го совета журнала
«Клиническая
практика»,
РОДВК, НАДК,
Европейской ака-
демии дерматове-
нерологии (EADV),
Москва



Разумовская Елена Александровна

врач-косметолог,
пластический
хирург, главный
врач клиники
«Ренессанс-
Косметология»,
член Экспертного
совета по
ботулинотерапии,
ОПРЭХ, ISPAS,
ОСЭМ, Евро-
пейской академии
дерматовенеро-
логии (EADV),
Самара



Гиалуроновая кислота (ГК) представляет собой природный линейный полимер, построенный из повторяющегося дисахаридного фрагмента, который в своей естественной форме не проявляет видовой или органной специфичности. Превосходная переносимость и гидрофильность делают ГК оптимальным веществом для создания объема в мягких тканях, таких как кожа [1]. Распределение, интеграция и биодеградация геля зависят от концентрации ГК, технологии перекрестного связывания, реологических свойств геля, а также толщины и плотности дермы и подкожной жировой клетчатки. В дерме, которая характеризуется большой плотностью и толщиной, благодаря густой сети коллагеновых и эластических волокон гель подвергается фрагментации. Напротив, в достаточно рыхлой подкожной клетчатке материал филлера располагается компактно в виде цельной структуры [2].

Для оценки клинической эффективности и тканевой интеграции филлера могут применяться клинический метод, оптическая микроскопия, гистологический анализ, ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) [3].

Abramo A.C. с соавт. были проведены клинические исследования эффективности и длительности резуль-

тата эстетической коррекции лица филлером QT FILL Sub-Q на основании визуальной оценки, 3D-диагностики, гистологического анализа и МРТ [4–6]. Целью данного обзора является анализ клинических, гистологических и морфологических характеристик филлера QT FILL Sub-Q на основе результатов исследований*.

I. Гистологическая и количественная оценка распределения гиалуроновой кислоты в дерме и подкожно- жировой клетчатке при коррекции носогубных складок

В исследовании [4] для оценки распределения гиалуроновой кислоты (ГК) в области носогубных складок (НГС) проводили гистологический анализ, а также использовали оптическую микроскопию. Кроме того, изучали корреляцию между плотностью и толщиной тканей, с одной стороны, и концентрацией, когезивностью и биодеградацией ГК – с другой.

Пациенты и методы. В общей сложности 10 пациенток в возрасте 40–45 лет получили инъекции ГК в зоне

* Исследовался филлер QT FILL PLUS Sub-Q. Филлеры QT FILL N и QT FILL PLUS выпускаются одним и тем же производителем S.THE PHARM Co., Ltd. с использованием одного и того же сырья (за исключением лидокаина) и процесса, поэтому являются продуктами одного и того же качества (внутренние данные Lotos United).

НГС. К критериям невключения относились: мужской пол, курение, аллергия и предшествующие косметологические процедуры.

Всем участницам вводили QT FILL Sub-Q. QT Fill – это коллекция однофазных филлеров на основе высокомолекулярной ГК нового поколения, производимых в Южной Корее. В качестве сырья для их производства используется высокотехнологичная ГК фармацевтического подразделения компании Shiseido (Япония), которая первой в мире начала использовать молочнокислые бактерии для синтеза ГК. Филлеры QT Fill производятся на основе инновационной запатентованной технологии двухстадийной сшивки High-Density Tapping Process (h-DTP), включающей химическое перекрестное связывание с помощью 1,4-бутандиолдиглицидилового эфира (BDDE) и уникальное физическое сшивание. Высокая степень очистки позволяет получить филлеры с минимальным содержанием непрореагировавших остатков BDDE, белка и эндотоксина, что обеспечивает высокий профиль безопасности [4].

При процедуре использовали иглы размера 27G1/2 (13 мм; внешний диаметр 0,41 мм).

Техника выполнения процедуры. Коррекцию НГС выполняли в двух точках, каждая пациентка получила 4 инъекции. Во время первой инъекции филлер вводили внутрикожно, на расстоянии 1 см от крыла носа. При второй инъекции препарат вводили в подкожную жировую клетчатку, на 1 см выше и латеральнее комиссуры губ. Исследователи использовали болюсную технику (0,1 мл ГК в каждой точке),

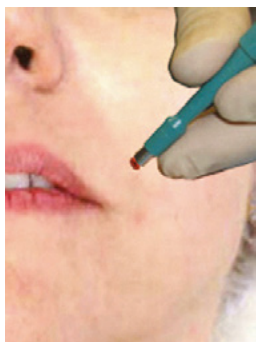


Рис. 1. Щипковая биопсия кожи в области носогубной складки, выполненная на расстоянии 1 см от комиссуры губ

исключавшую ретроградное введение препарата при извлечении иглы. Через 72 часа после процедуры в точках подкожной и внутрикожной инъекций были получены биоптаты диаметром 3 мм (рис. 1). Через 9 месяцев была проведена повторная биопсия. В общей сложности 80 фрагментов тканей (40 биоптатов подкожной клетчатки и 40 биоптатов дермы) были зафиксированы в парафине и окрашены гематоксилином и эозином для дальнейшего гистологического исследования.

Гистологический анализ. При гистологическом исследовании использовали оптический микроскоп с объективами Carl Zeiss AG и увеличением в 100 и 400 раз. Снимки, сделанные фотокамерой Nikon DX 1200, оцифровывали с помощью программного обеспечения Nikon Act-1 Platform, версия 2.7.

Статистический анализ. При статистическом анализе применяли коэффициент корреляции Пирсона. Для оценки интеграции геля в дерму и подкожную жировую клетчатку использовали диаграммы рассеяния [7].

Результаты

Через 72 часа после введения филлера в каждой точке инъекции образовался округлый отек диаметром приблизительно 1 см (рис. 2), причем у крыла носа он был менее выраженным, чем около комиссуры губ.

При гистологическом исследовании как в дерме, так и в подкожной клетчатке обнаружена ГК, окрашенная в синий цвет, и слабовыраженная реакция на инородное тело с редковстречающимися



Рис. 2. Округлый отек в точках инъекций через 72 часа после коррекции (менее выражен у крыла носа, чем у комиссуры губ)

макрофагами и гигантскими клетками (рис. 3). Признаки иммунного ответа со стороны окружающих тканей отсутствовали. Распределение геля в дерме и подкожно-жировой клетчатке существенно отличалось.

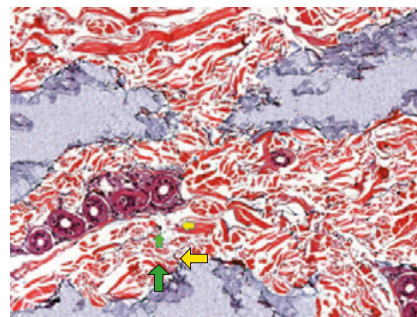


Рис. 3. Минимальная воспалительная реакция при внутрикожном введении ГК. Желтая стрелка указывает на макрофаг, зеленая стрелка – на гигантскую клетку

Гистологический анализ толщины дермы и подкожно-жировой клетчатки

Средняя толщина дермы составляла 1,02 мм у крыла носа и 0,74 мм у комиссуры губ. Коэффициент корреляции Пирсона (r), равный 0,9561, указывал на выраженную взаимозависимость толщины дермы в области обеих НГС. Средняя толщина подкожно-жировой клетчатки составляла 4,23 мм у комиссуры губ и 3,67 мм у крыла носа. Коэффициент r , равный 1,0000, свидетельствовал о выраженной корреляции толщины подкожной клетчатки в области обеих НГС.

Гистологический анализ интеграции ГК в дерму

Гель ГК, окрашенный синим цветом, подвергся фрагментации на несколько мелких структур, расположенных между коллагеновыми волокнами дермы (рис. 4). Коэффициент r (0,9997 и 1,0000 для правой и левой НГС соответственно) и близость полученных значений к линии тренда на диаграмме рассеяния подтверждают выраженную

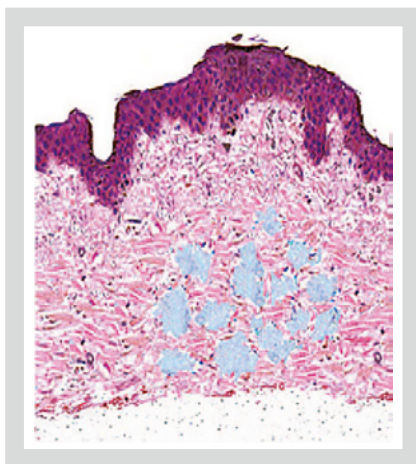


Рис. 4. Фрагментация геля ГК с образованием небольших структур, окрашенных в синий цвет, между коллагеновыми волокнами в сетчатом слое дермы

положительную корреляцию для обеих НГС через 72 часа и 9 месяцев после введения ГК (рис. 5, 6). Через 72 часа средний диаметр мелких структур геля составил 0,29 мм и 0,30 мм в области правой и левой НГС соответственно (рис. 7А). Через 9 месяцев средний диаметр был равен 0,05 мм в зоне обеих НГС (рис. 7Б). Уменьшение этого

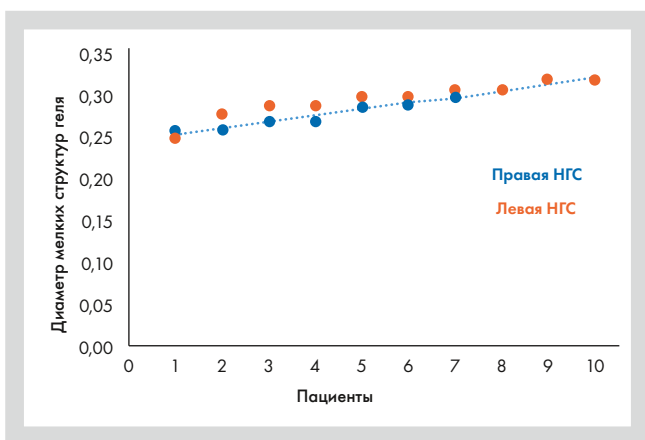


Рис. 5. Значения диаметров мелких структур, измеренные через 72 часа после внутрикожного введения, плотно сгруппированы вокруг прямой и восходящей линии тренда на диаграмме рассеяния

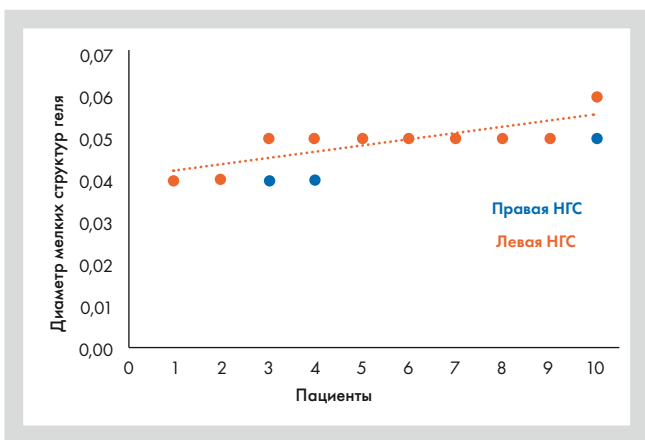


Рис. 6. Значения диаметров мелких структур, измеренные через 9 месяцев после внутрикожного введения, сгруппированы вокруг прямой и восходящей линии тренда на диаграмме рассеяния

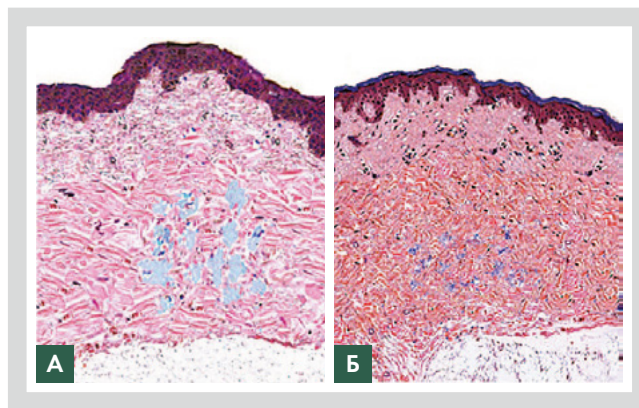


Рис. 7. Мелкие структуры ГК в дерме НГС через 72 ч после введения (А); выраженное уменьшение диаметра и количества мелких структур через 9 месяцев после введения (Б)

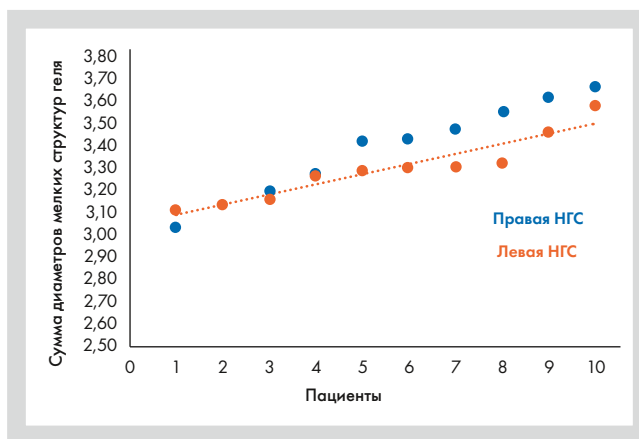


Рис. 8. Значения суммы диаметров мелких структур, рассчитанные через 9 месяцев после внутрикожного введения, сгруппированы вокруг линии тренда на диаграмме рассеяния

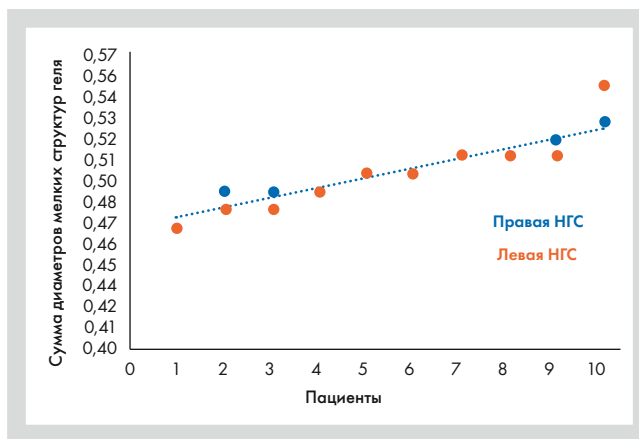


Рис. 9. Значения суммы диаметров мелких структур, рассчитанные через 9 месяцев после внутрикожного введения, плотно сгруппированы вокруг линии тренда на диаграмме рассеяния

показателя на 83,33% свидетельствовало о деградации ГК в период с 4-х суток до 9-го месяца. Аналогичная тенденция наблюдалась и для суммы диаметров мелких структур (рис. 8, 9), которая составила 3,38 мм и 3,29 мм для правой

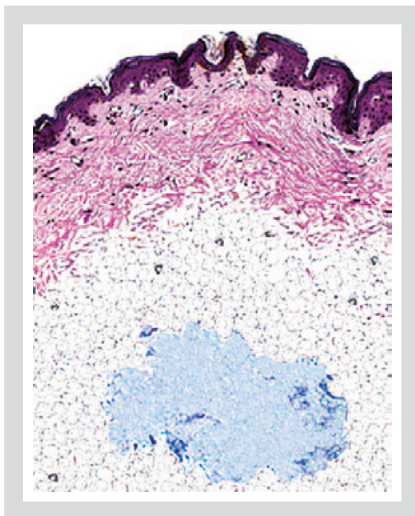


Рис. 10. Адиipoциты крупного размера в подкожной клетчатке НГС, обеспечивающие распределение геля в виде единичной компактной структуры

Гистологический анализ интеграции геля в подкожную жировую клетчатку

В подкожной клетчатке гель ГК, окрашенный синим цветом, выглядит как единичная компактная структура (рис. 10). Коэффициент r , равный 0,9935 и 1,0000 для правой и левой НГС, а также близость полученных значений к линии тренда на диаграмме рассеяния свидетельствовали об отсутствии выраженных различий диаметров единичных структур геля в области обеих НГС через 72 часа и 9 месяцев после введения (рис. 11, 12). Средний диаметр единичной структуры составлял 1,05 мм и 1,04 мм для правой и левой НГС через 72 часа (рис. 13А) и 0,49 мм для обеих НГС через 9 месяцев после введения (рис. 13Б). Уменьшение этого показателя с 1,05 мм до 0,49 мм (то есть на 53,33%) свидетельствовало об умеренной деградации ГК в период с четвертых суток до 9-го месяца.

Таким образом, болюс перекрестно связанной ГК в подкожной клетчатке распределялся в виде единичной компактной структуры, однако в дерме наблюдалась его фрагментация.

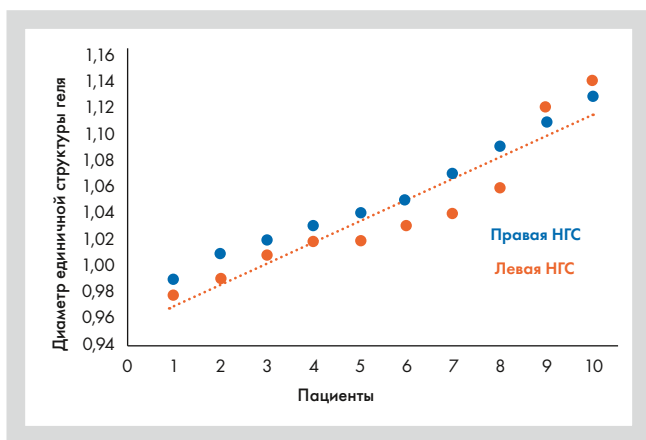


Рис. 11. Значения диаметров единичных структур, измеренные через 72 ч, плотно сгруппированы вокруг линии тренда на диаграмме рассеяния

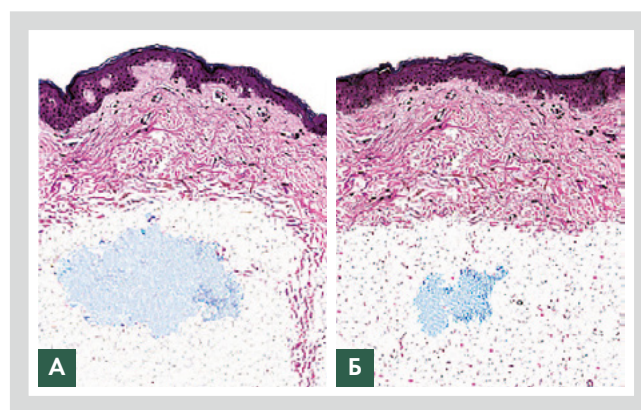


Рис. 13. Диаметр образования через 72 ч после введения в подкожную жировую клетчатку (А); умеренное уменьшение диаметра структуры через 9 месяцев после введения (Б)

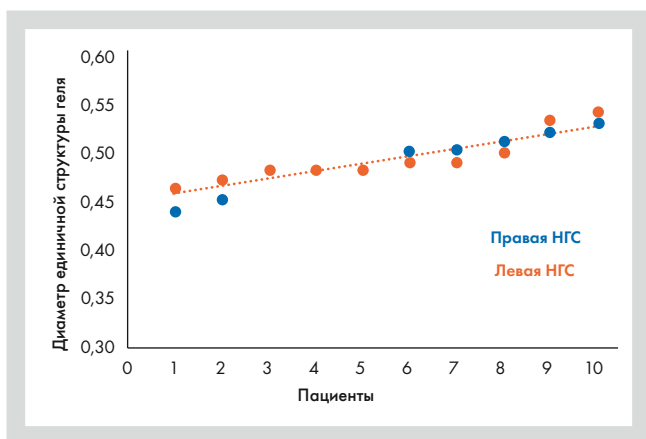


Рис. 12. Значения диаметров единичных структур, измеренные через 9 месяцев, плотно сгруппированы вокруг линии тренда на диаграмме рассеяния

и левой НГС через 72 часа и 0,50 мм для обеих НГС через 9 месяцев. Снижение этого показателя в среднем с 3,34 до 0,50 мм (то есть на 85,03%) подтвердило деградацию ГК в период с 4-х суток до 9-го месяца.

II. Коррекция носогубных складок филлером на основе гиалуроновой кислоты: оценка эффективности и длительности результата методом МРТ

Обычно при коррекции НГС филлеры на основе ГК вводят в поверхностные жировые пакеты. В данном исследовании [5] для сопоставления физиологического распределения и деградации ГК с морфологическими изменениями зоны НГС в течение 12 месяцев использовали МРТ, которая обеспечивает наиболее точный анализ присутствия и расположения геля. Это объясняется высокой интенсивностью сигнала при выявлении жидкости в зоне введения ГК на T2-взвешенных изображениях [8]. Измерения на цифровых снимках МРТ выполняли с помощью приложения RadiAnt DICOM Viewer [9].

Пациенты и методы. Десять женщин в возрасте 50–55 лет (средний возраст – 52,2 года) получили эстетическую коррекцию умеренных и выраженных НГС. К критериям исключения относились: мужской пол, курение, заболевания кожи, аллергия, сахарный диабет, применение определенных препаратов и предшествующие косметологические процедуры. Всем участницам вводили филлер QT FILL Sub-Q. Длительность наблюдения составила 12 месяцев.

Техника выполнения процедуры. Филлер QT FILL Sub-Q применяли для коррекции 20 НГС у 10 пациенток. В зоне каждой НГС выполняли три инъекции. Исследователи использовали болюсную технику, исключавшую ретроградное введение препарата при извлечении иглы. Объем ГК в каждой точке составлял 0,15–0,20 мл при умеренных НГС и 0,20–0,25 мл при выраженных НГС. Инъекции выполняли у края складки; иглу вводили в



Рис. 14. Точка введения филлера в области НГС



Рис. 15. Выравнивание рельефа правой НГС относительно окружающих тканей после введения филлера



Рис. 16. T2-взвешенные изображения, полученные при МРТ, с гиперинтенсивным сигналом в зонах введения ГК

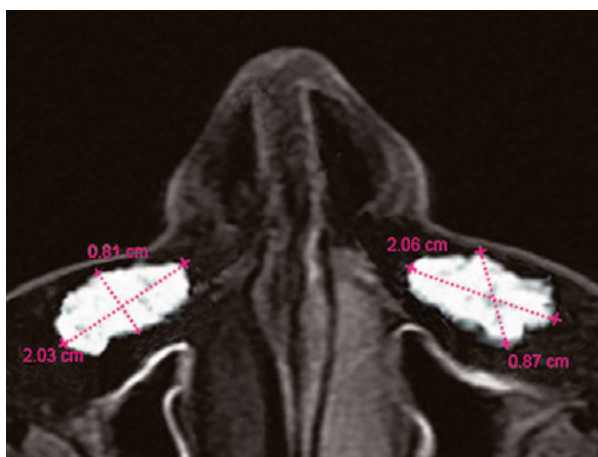


Рис. 17. Измерение наибольших продольного и поперечного размеров веретенообразной структуры геля

подкожную жировую клетчатку в области НГС (рис. 14). Поверхностное введение ГК обеспечивало выравнивание рельефа НГС относительно окружающих тканей (рис. 15).

Оценка с применением МРТ. Для количественной оценки характеристик геля использовали T2-взвешенные изображения МРТ и программу просмотра DICOM (рис. 16). Диффузию и последующую деградацию ГК анализировали в аксиальной плоскости. С помощью приложения RadiAnt DICOM Viewer оценивали линейные размеры структур геля через 24 часа, 1 месяц и 12 месяцев после введения. Наибольшие размеры определяли по продольной и поперечной осям, которые необязательно были перпендикулярны друг другу (рис. 17).

Статистический анализ. Для оценки линейной корреляции диффузии геля в подкожно-жировой клетчатке правой и левой НГС через 1 и 12 месяцев применяли коэффициент корреляции Пирсона [10]. Наибольшие продольные и поперечные размеры структур геля в области правой и левой

НГС через 24 часа, 1 и 12 месяцев отображали на гистограммах [11].

Результаты

Характер распределения геля был аналогичным при коррекции всех 20 НГС. Материал филлера действовал как опора, удерживающая кожу в зоне НГС на уровне окружающих тканей. Согласно оценке по 6-балльной шкале 13 НГС были умеренно выраженными и 7 НГС – выраженными, с четко очерченными краями. Средний объем введенного филлера составил 0,44 мл при коррекции умеренных НГС и 0,62 мл при коррекции выраженных НГС.

Клиническая оценка. Глубину НГС учитывали как показатель клинической эффективности филлера (рис. 18А). Через 1 месяц кожа в зоне НГС соответствовала уровню окружающих тканей (рис. 18Б). Через 12 месяцев глубина НГС составляла примерно 2/3 от начальной глубины, указывая на небольшое остаточное содержание геля в подкожной клетчатке (рис. 18В).



Рис. 18. Женщина 54 лет с выраженными НГС (А). Отсутствие видимых НГС через 1 месяц после коррекции (Б). Через 12 месяцев глубина НГС составляла 2/3 от начального показателя (В)

Оценка снимков МРТ. Согласно результатам анализа T2-взвешенных изображений гель ГК в подкожно-жировой клетчатке НГС представлял собой плотную структуру веретенообразной формы. Его размер, яркость и плотность через 1 месяц были больше, чем через

24 часа после введения (рис. 19А, В). Это наблюдение объясняется содержанием воды, абсорбированной гелем ГК в течение первого месяца. Те же показатели через 12 месяцев были существенно меньше, чем через 1 месяц (рис. 19Д). Несмотря на снижение

размера и плотности геля, его присутствие в подкожной клетчатке спустя год подтверждает длительный эффект от введения ГК.

Размеры веретенообразной структуры. Коэффициент корреляции Пирсона (r) составил 0,9998 и 0,9917 для правой и левой НГС и подтвердил выраженную положительную корреляцию наибольших продольных размеров структур геля через 24 часа и 1 месяц после введения. В частности, продольный размер варьировал от 1,63 см до 1,95 см (среднее – 1,79 см) через 24 часа и от 2,01 см до 2,74 см (среднее – 2,33 см) через 1 месяц (рис. 20А, Б). Через 12 месяцев продольный размер соответствовал диапазону от 0,77 см до 1,08 см (среднее – 0,91 см), что указывало на присутствие небольшого количества геля в подкожной клетчатке НГС (рис. 20В). На вертикальной гистограмме показаны продольные размеры структуры в правой и левой НГС через 24 часа, 1 и 12 месяцев после введения ГК (рис. 21).

Коэффициент r при анализе поперечных размеров структуры геля составил 1,0000 для правой и левой НГС и подтвердил выраженную положительную корреляцию наибольших поперечных размеров структур через 24 часа и 1 месяц после введения. Так, поперечный размер варьировал от 0,73 см до 1,23 см (среднее – 0,92 см) через 24 часа и от 0,87 до 1,47 см (среднее – 1,13 см) через 1 месяц (рис. 20А, Б). Через 12 месяцев попе-

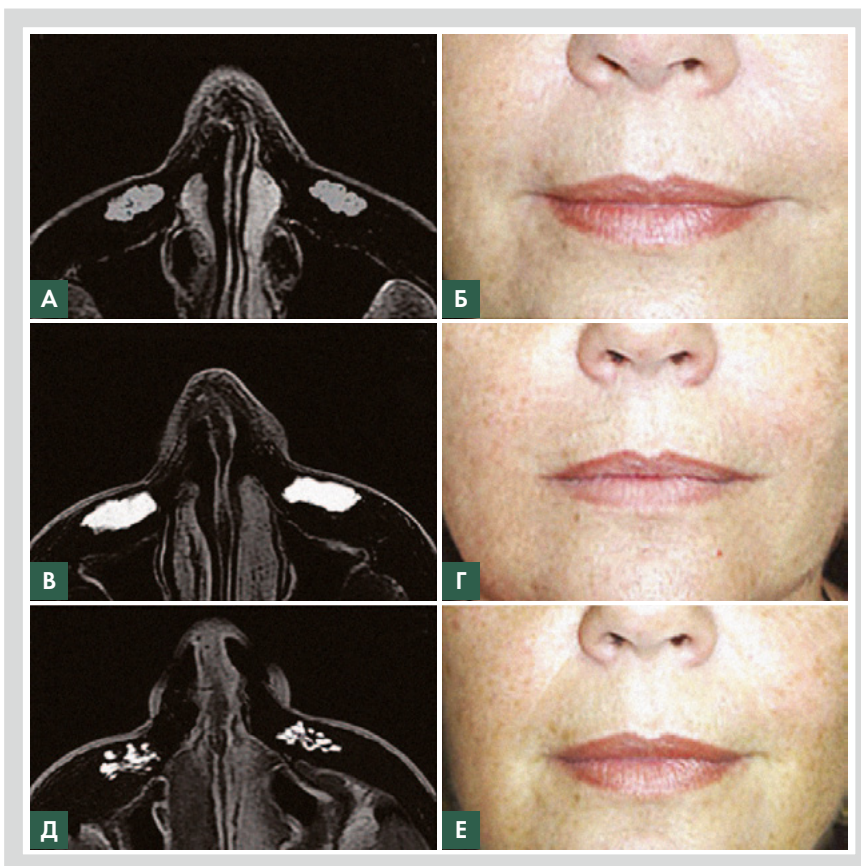


Рис. 19. Корреляция яркости, плотности и размера веретенообразной структуры с внешним видом НГС: через 24 часа после введения (А, Б); через 1 месяц (В, Г); через 12 месяцев (Д, Е)

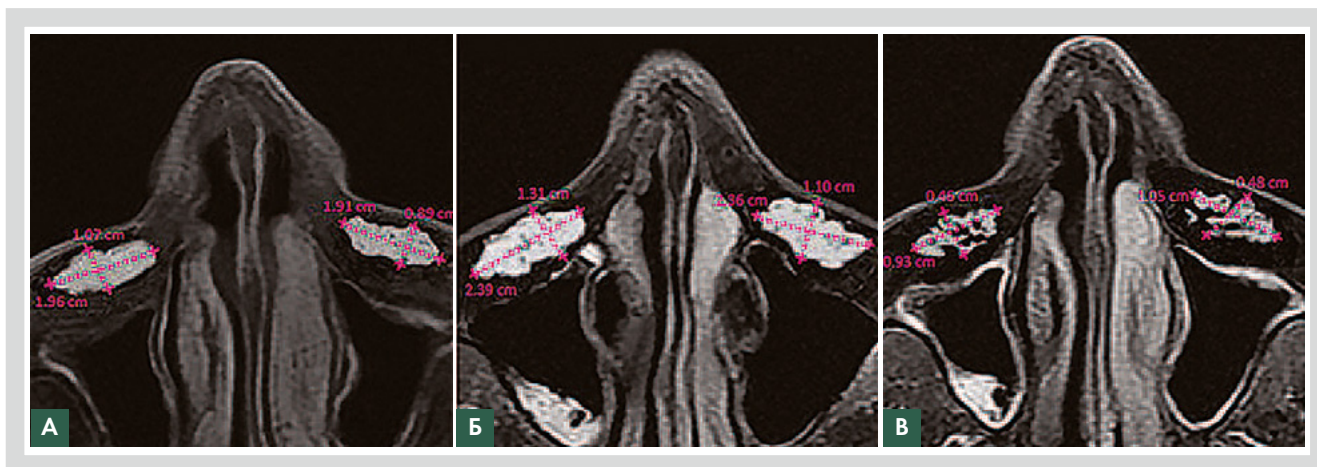


Рис. 20. Измерение наибольших продольных и поперечных размеров веретенообразной структуры: через 24 часа после введения (А), через 1 месяц (Б), через 12 месяцев после введения (В)

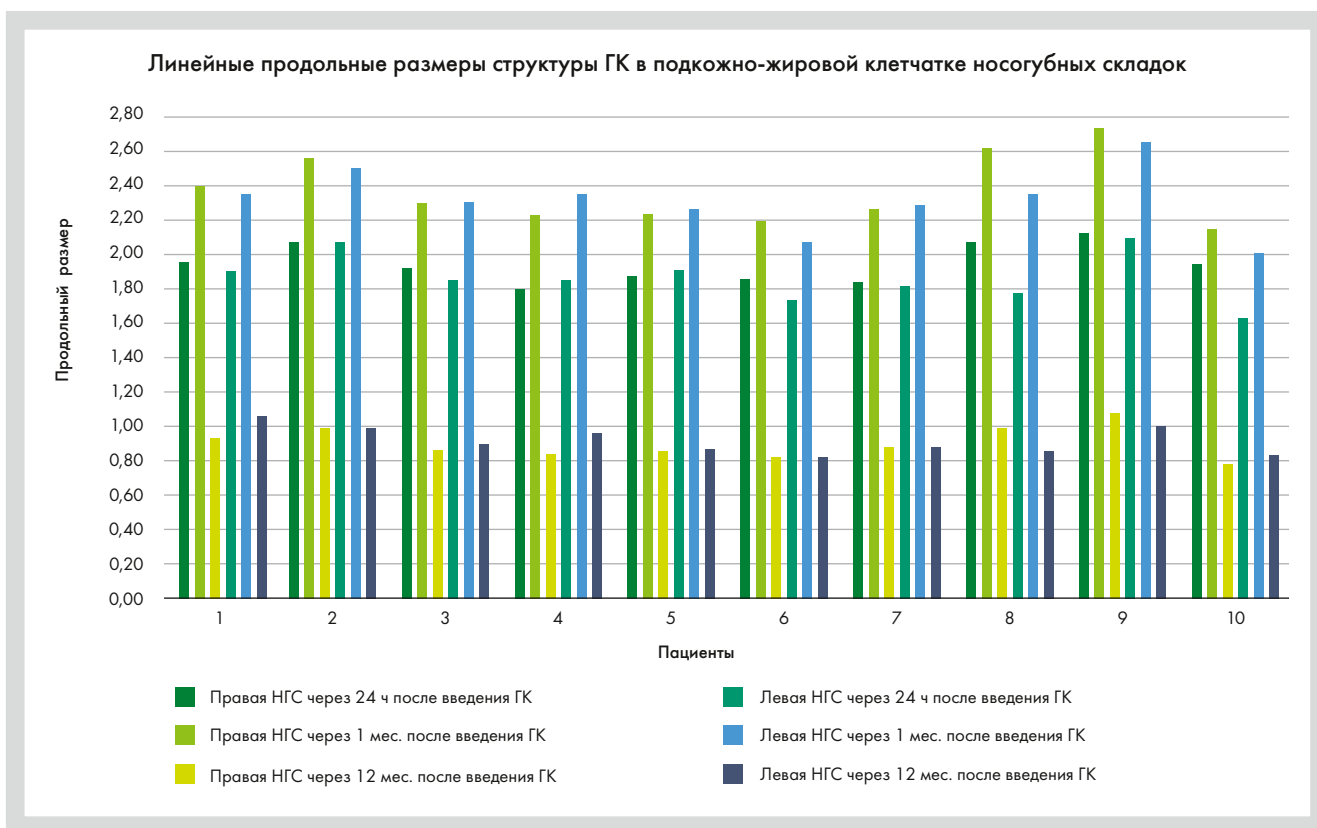


Рис. 21. Вертикальная гистограмма распределения продольных размеров структуры геля, отражающая деградацию ГК с течением времени у каждой пациентки

речный размер соответствовал диапазону от 0,37 см до 0,54 см (среднее – 0,47 см), что свидетельствовало о присутствии небольшого количества геля в подкожной клетчатке НГС (рис. 20В). На вертикальной гистограмме представлены поперечные размеры структур в правой и левой НГС через 24 часа, 1 и 12 месяцев после введения ГК (рис. 22).

Таким образом, концентрация перекрестно-связанной ГК была достаточной для присутствия геля в подкожно-жировой клетчатке на протяжении 12 месяцев.

III. Гистологическая и клиническая оценка распределения и длительности эффекта от введения филлера на основе гиалуроновой кислоты при коррекции лобных морщин

ГК часто применяется для коррекции горизонтальных лобных морщин (ЛМ). В настоящем исследовании [7] выполнялась гистологическая и клиническая оценка распределения геля

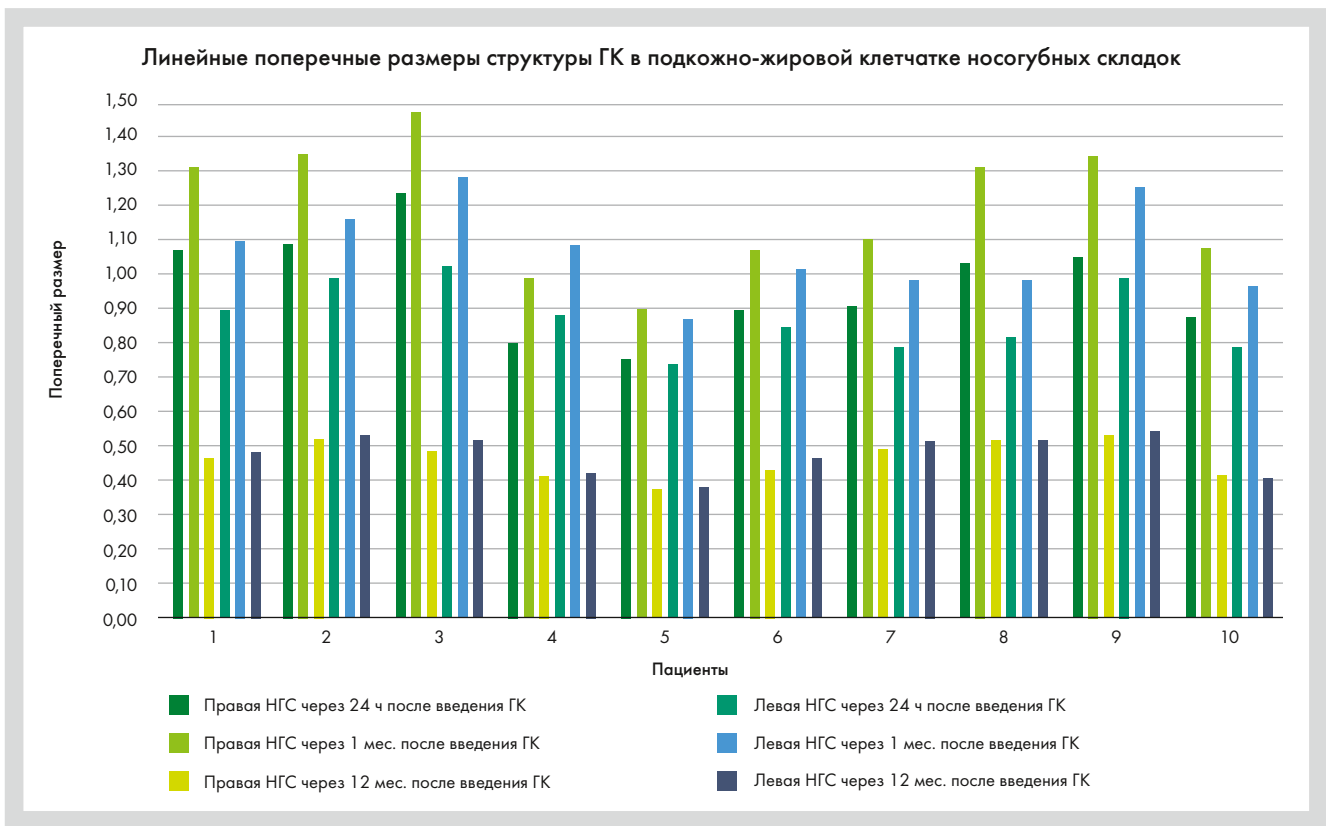


Рис. 22. Вертикальная гистограмма распределения поперечных размеров структуры геля, отражающая деградацию ГК с течением времени у каждой пациентки

в подкожной жировой клетчатке для анализа устойчивости ГК в тканях и сопоставления этого показателя с клиническим улучшением внешнего вида ЛМ. Кроме того, распределение геля сопоставляли с глубиной ЛМ через 48 часов и 12 месяцев после введения.

Материалы и методы. Десять женщин в возрасте 50–55 лет (средний возраст – 52,2 года) получили эстетическую коррекцию умеренно выраженных ЛМ (рис. 23). К критериям исключения относились мужской пол, курение, кожные, системные или аутоиммунные заболевания, применение определенных препаратов и предшествующие

косметологические процедуры. Всем участницам вводили филлер QT FILL Sub-Q. Длительность наблюдения составила 12 месяцев.

Техника выполнения процедуры. Филлер вводили в подкожную жировую клетчатку с помощью ретроградной техники (рис. 24). Исследователи использовали стандартный шприц объемом 1,1 мл и иглы 27G1/2. Объем инъекции был одинаковым в каждой точке по всей длине ЛМ. Для выравнивания рельефа морщин выполняли легкий массаж (рис. 25). До введения ГК была проведена щипковая биопсия с правой стороны лба у латерального края

морщин над бровью. Через 48 часов и 12 месяцев после введения ГК биопсия была выполнена повторно. Биоптаты размером 3 мм были зафиксированы в парафине и окрашены альциановым синим и гематоксилином и эозином для последующего гистологического исследования.

Гистологический анализ. При гистологическом исследовании использовали оптический микроскоп с объективами Carl Zeiss AG и увеличением в 100 и 400 раз. Снимки, сделанные фотокамерой Nikon DX 1200, оцифровывали с помощью программного обеспечения Nikon Act-1 Platform, версия 2.7.

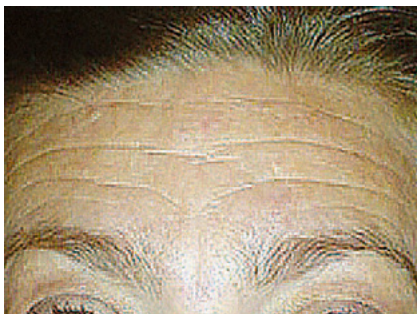


Рис. 23. Женщина 50 лет с умеренно выраженными ЛМ



Рис. 24. Ретроградная техника введения ГК в подкожную жировую клетчатку

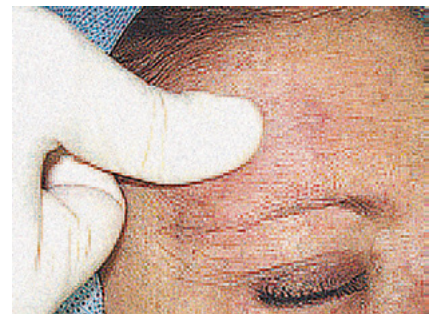


Рис. 25. Легкий массаж зоны коррекции ЛМ после введения ГК



Рис. 26. Выравнивание ЛМ сразу после введения филлера с правой стороны лба

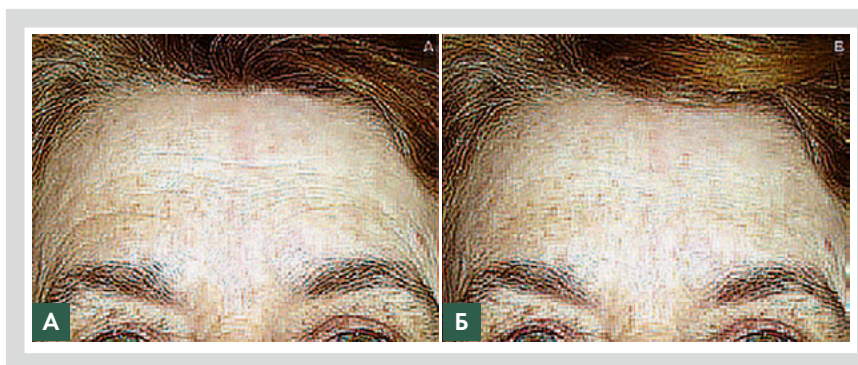


Рис. 27. Женщина 55 лет с умеренно выраженными ЛМ (А); отсутствие видимых ЛМ через 48 часов после введения филлера (Б)

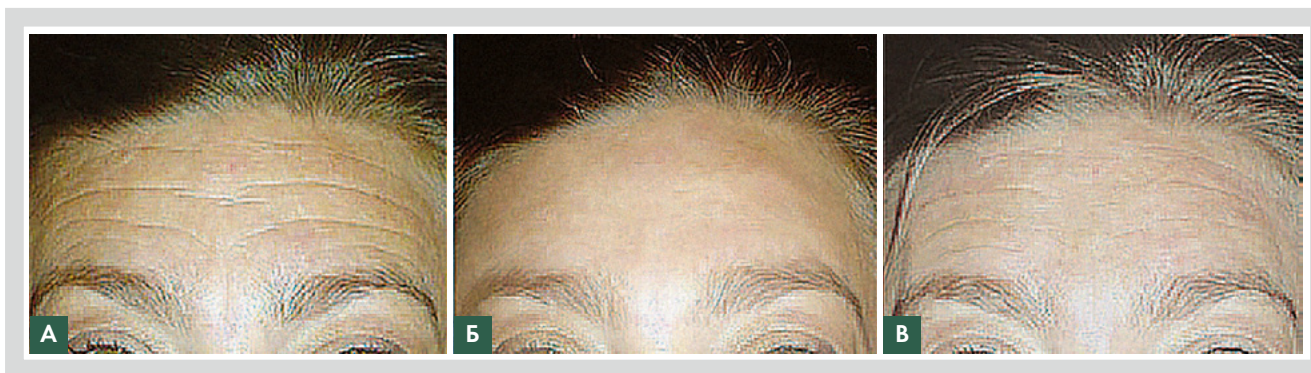


Рис. 28. Женщина 50 лет с умеренно выраженными ЛМ (А); гладкая кожа лба через 48 часов после введения ГК (Б); частичное восстановление ЛМ через 12 месяцев (В)

Статистический анализ. При статистическом анализе применяли коэффициент корреляции Пирсона [7, 12]. Для оценки интеграции геля в подкожную жировую клетчатку и глубины ЛМ использовали диаграммы рассеяния.

Результаты

При последовательных ретроградных инъекциях ГК гель распределялся в поверхностном слое подкожной клетчатки в виде компактных цилиндрических депо («нитей»), которые выполняли роль опоры, приподнимающей кожу до уровня окружающих тканей. На рис. 26 показано сглаживание морщин с правой стороны лба сразу после инъекций по сравнению с левой стороной, где коррекция еще не была выполнена. Через 48 часов после введения ГК улучшение стало более очевидным, что подтверждалось отсутствием видимых морщин (рис. 27).

Клиническая оценка. Глубину, количество и расположение ЛМ до

коррекции учитывали для оценки клинической эффективности филлера (рис. 28А). Через 48 часов ЛМ отсутствовали (рис. 28Б). Через 12 месяцев частичное восстановление, глубина и расположение ЛМ свидетельствовали о присутствии в подкожной клетчатке небольшого количества геля (рис. 28В). Эффективность и устойчивость ГК через 48 часов и 12 месяцев были очевидны.

Гистологический анализ. При гистологическом анализе поперечного среза цилиндрического депо геля наблюдалась единичная округлая компактная структура базофильного материала в поверхностном слое подкожной жировой клетчатки (рис. 29). Существенные различия между образцами, окрашенными альциановым синим (ГК сине-зеленого цвета; рис. 30А) и гематоксилином и эозином (ГК бледно-голубого цвета; рис. 30Б), отсутствовали.

Коэффициент r при анализе диаметра структур геля составил 0,9412 и указывал на положительную корреляцию диаметра структур через 48 часов и 12 месяцев после инъекций. Данные

диаграммы рассеяния свидетельствовали о слабой положительной корреляции через 48 часов и 12 месяцев (рис. 31). Диаметр структур через 48 часов варьировал от 1,11 до 1,26 мм и составлял в среднем 1,18 мм (рис. 32А). Через 12 месяцев этот показатель колебался

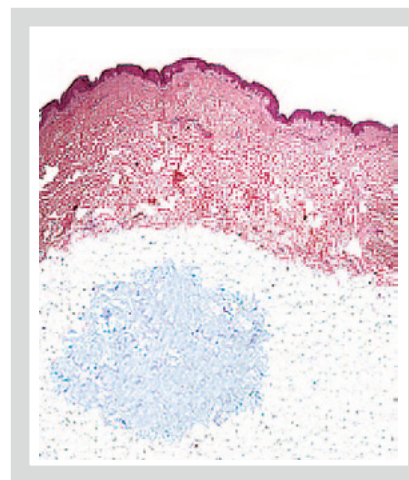


Рис. 29. Поперечный срез цилиндрического депо геля в виде единичной округлой компактной структуры в подкожной жировой клетчатке

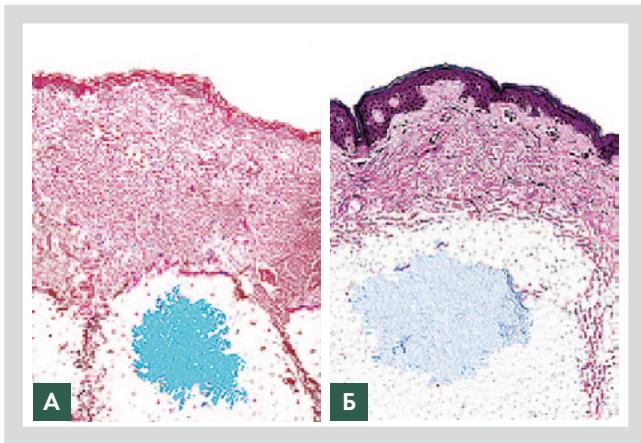


Рис. 30. Сине-зеленый цвет фрагмента геля при окрашивании альциановым синим (А); бледно-голубой цвет фрагмента геля при окрашивании гематоксилином и эозином (Б)

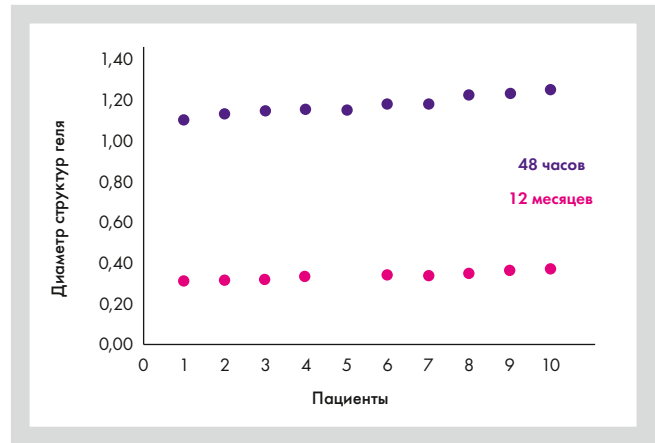


Рис. 31. Диаграмма рассеяния, отражающая положительную корреляцию диаметра структур геля через 48 часов и 12 месяцев

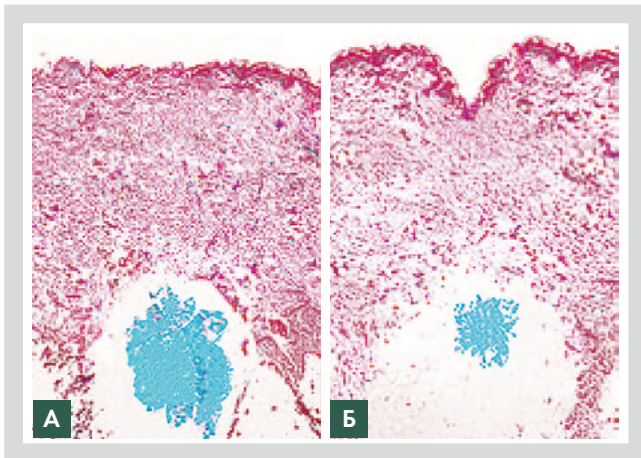


Рис. 32. Диаметр фрагмента геля при окрашивании альциановым синим через 48 часов после введения (А); заметное уменьшение диаметра структуры через 12 месяцев (Б)

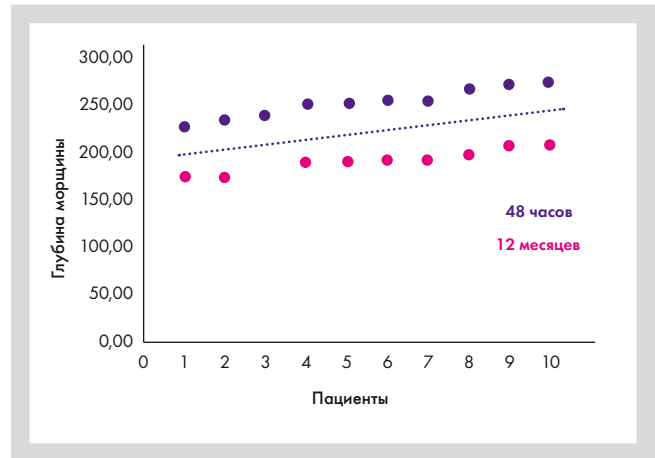


Рис. 33. Диаграмма рассеяния: данные сгруппированы вокруг линии тренда, что указывает на положительную корреляцию глубины ЛМ в дерме до введения ГК и через 12 месяцев после введения

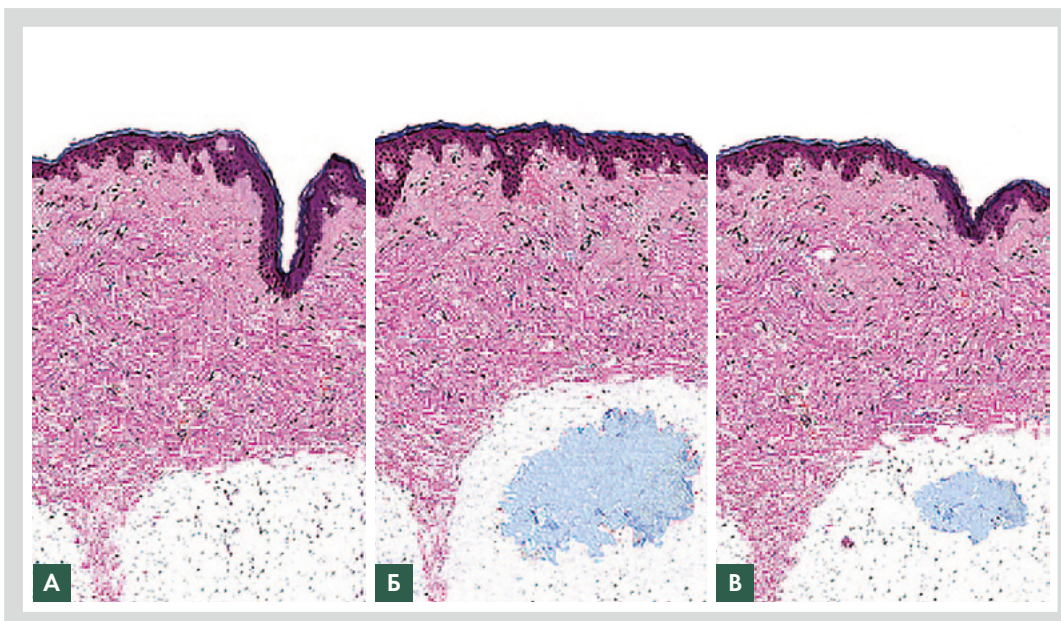


Рис. 34. Глубина ЛМ на уровне дермы до введения ГК при окрашивании гематоксилином и эозином (А); отсутствие морщины на уровне дермы и наличие компактной структуры геля в подкожной клетчатке через 48 часов после введения ГК (Б); частичное восстановление глубины ЛМ на уровне дермы и уменьшение диаметра структуры геля в подкожной клетчатке через 12 месяцев после введения ГК (В)

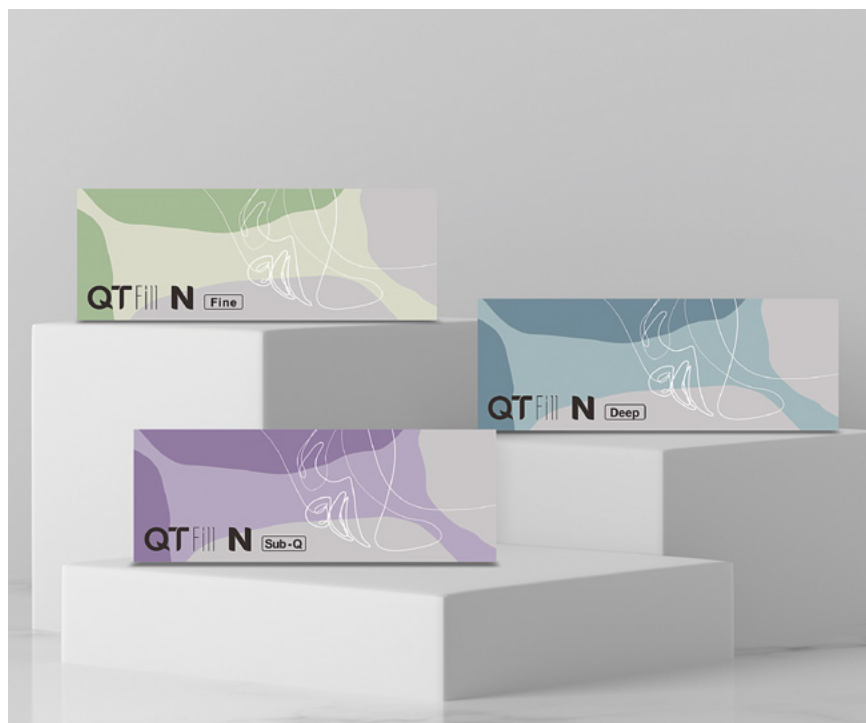
в диапазоне от 0,31 до 0,37 мм и был равен в среднем 0,34 мм (рис. 32Б). Наличие фрагмента геля диаметром 0,34 мм через 12 месяцев подтверждало медленную биодеградацию ГК в период оценки.

Коэффициент γ , который при анализе глубины ЛМ в дерме составил 0,9833, а также данные диаграммы рассеяния указывали на выраженную положительную корреляцию глубины ЛМ в дерме до введения ГК и через 12 месяцев после введения (рис. 33). Глубина ЛМ на уровне дермы варьировала от 228,18 до 271,40 мкм и составляла в среднем 251,83 мкм (рис. 34А). Через 48 часов ЛМ на уровне дермы не обнаруживались (рис. 34Б). Через 12 месяцев показатель колебался в диапазоне от 173,62 до 207,41 мкм и был равен в среднем 190,20 мкм (рис. 34В). Уменьшение глубины ЛМ на уровне дермы через 12 месяцев на 24,47% по сравнению с глубиной до коррекции подтверждает присутствие небольшого количества геля в подкожной клетчатке.

Таким образом, концентрация и когезивность перекрестно связанной ГК были достаточными для формирования компактного цилиндрического депо геля, служащего опорой для морщины в течение года.

Обсуждение

При введении болюса перекрестно связанной ГК в гибкую и рыхлую подкожную жировую клетчатку наблюдалось образование единичной компактной структуры. Сохранение 46,67% объема геля в подкожной клетчатке через 9 месяцев указывало на долгосрочную устойчивость ГК в тканях НГС. В то же время, несмотря на высокую концентрацию ГК и высокую когезивность геля, плотная сеть коллагеновых волокон в дерме приводила к фрагментации геля на несколько мелких структур, рассеянных в сетчатом слое. Низкое содержание геля (16,67%) в дерме через 9 месяцев свидетельствовало об отсутствии долгосрочной устойчивости ГК в этом слое тканей. Расщепление ГК происходило на наружной поверхности фрагмента и внутри него [13]. Единичная структура



характеризовалась небольшой площадью взаимодействия с ферментами, что замедляло деградацию геля и продлеvalo его устойчивость в подкожной клетчатке. Кроме того, высокая устойчивость могла объясняться плотным расположением частиц геля, затрудняющим проникновение ферментов и свободных радикалов [14]. С другой стороны, несмотря на микроскопическую окружность нескольких мелких структур, в совокупности они обладали большой площадью взаимодействия с ферментами, что ускоряло деградацию геля. Как следствие его устойчивость в дерме снижалась.

Диффузия геля в тканях определяется его когезивностью, то есть способностью противостоять фрагментации благодаря адгезии молекул друг к другу [15]. Концентрация перекрестно связанной ГК, равная 24 мг/мл, обеспечивала когезивность, достаточную для стабилизации веретенообразной структуры геля в подкожной жировой клетчатке на протяжении 12 месяцев. Результаты МРТ в аксиальной плоскости свидетельствовали о корреляции продольного и поперечного размеров структур геля с внешним видом НГС в течение года. Благодаря гидрофильности филлеров на основе ГК объем материала в тканях может увеличиваться на 15% по сравнению с исходно инъецированным [16].

Стабильность такого объема зависит от скорости ферментативного расщепления ГК. Небольшая площадь поверхности и высокая плотность веретенообразной структуры способствовали снижению интенсивности взаимодействия с ферментами и замедляли деградацию ГК, обеспечивая длительный эффект коррекции. Уменьшение продольных и поперечных размеров образования на 61,11% и 58,8% через 12 месяцев по сравнению со значениями через 1 месяц подтверждает медленную деградацию ГК в течение года.

Глубина введения и когезивность ГК – наиболее важные факторы эффективности и устойчивости результата коррекции ЛМ. ГК, введенная в подкожную жировую клетчатку, приподнимает дерму под морщиной, выравнивая ее проекцию относительно окружающих тканей. Концентрация перекрестно связанной ГК (24 мг/мл) в филлере QT FILL Sub-Q обеспечивала когезивность, достаточную для сопротивления силам сжатия [17] и формирования компактного цилиндрического депо геля, служащего опорой для морщины в течение года. Через 12 месяцев после введения филлера диаметр депо составлял 0,34 мм, свидетельствуя о длительном эффекте от процедуры. Результаты гистологического анализа подтвердили, что восстановление глубины ЛМ в

дерме было прямо пропорционально уменьшению диаметра депо геля в подкожной клетчатке в период с третьих суток до 12-го месяца. Это наблюдение подтверждается восстановлением глубины ЛМ в дерме на 75,53% при уменьшении диаметра структуры на 71,53% через 12 месяцев после введения ГК.

И в заключение

Гистологический анализ НГС после коррекции QT FILL Sub-Q отражает фрагментацию геля ГК с образованием

небольших структур между коллагеновыми волокнами в сетчатом слое дермы, что определяет естественные результаты и ощущения пациентов после процедуры.

Гистологически подтверждена умеренная естественная биодеградация QT FILL Sub-Q с уменьшением диаметра единичных структур на 53,33% в период с четвертых суток до 9-го мес. после введения.

Через 12 месяцев после коррекции QT FILL Sub-Q, по данным 3D-диагностики, глубина НГС составляла примерно 2/3 от начальной глубины.

По данным МРТ, через 12 месяцев после коррекции НГС QT FILL Sub-Q наблюдалось снижение размера и плотности структуры геля. Его присутствие в подкожной клетчатке подтверждает длительность эффекта более 12 месяцев. Через 12 месяцев после подкожного введения QT FILL Sub-Q в области лба диаметр депо составлял 0,34 мм, что подтверждает длительный эффект от коррекции.

Нежелательные явления после инъекций QT FILL Sub-Q (отечность, чувствительность, экхимозы, боль и покраснение) были слабовыраженными. ■

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Осложнения инъекционной контурной пластики: учебное пособие / С.В. Мураков, Е.В. Владимирова, Е.А. Санчес, Ю.А. Маркова. – М.: Принт, 2023. – 40 с. (ISBN 978-5-9631-1048-5).
- [2] Mu E.W., Stokar E., Franks L., Meehan S.A. Histopathologic reaction patterns to differentially cross-linked hyaluronic acid fillers: A retrospective case series. *J Cutan Pathol.* 2021 Jun; 48(6): 758–762. doi: 10.1111/cup.13947.
- [3] Осложнения контурной инъекционной пластики лица: мировой и российский опыт / Е.И. Карпова, Н.Н. Потеева, С.В. Мураков, О.И. Данищук, О.М. Демина // *Пластическая хирургия и эстетическая медицина.* – 2019. – № 4. – С. 54–75. doi: 10.17116/plast.hirurgia201904154.
- [4] Abramo A.C., Scartozzoni M., Sgarbi R. Histological and Quantitative Appraisal of the Intradermal and Subcutaneous Distribution of the Hyaluronic Acid Injected into the Nasolabial Fold. *Aesthetic Plast Surg.* 2021 Apr; 45(2): 710–717. doi: 10.1007/s00266-020-01681-7.
- [5] Abramo A.C., Sgarbi R., Kim C.Y., Bastos P.A. Effectiveness and Long-Acting of the Hyaluronic Acid Injected into the Nasolabial Fold Measured Through Magnetic Resonance Imaging. *Aesthetic Plast Surg.* 2021 Jun; 45(3): 1221–1230. doi: 10.1007/s00266-020-02050-0.
- [6] Abramo A.C., Sgarbi R., Scartozzoni M. Histological and Clinical Appraisal of Distribution and Long Acting New Hyaluronic Acid into the Subcutaneous Fat of the Forehead to Improve Horizontal Lines. *Aesthetic Plast Surg.* 2021 Feb; 45(1): 289–295. doi: 10.1007/s00266-020-01906-9.
- [7] Статистические принципы проведения клинических исследований / А.Н. Васильев, Е.В. Гавришина, Д.В. Горячев, А.Н. Миронов и др. // *Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I.* – М.: Гриф и К, 2013. – 328 с.
- [8] Gensanne D., Josse G., Schmitt A.M., Lagarde J.M., Vincensini D. In vivo visualization of hyaluronic acid injection by high spatial resolution T2 parametric magnetic resonance images. *Skin Res Technol.* 2007 Nov; 13(4): 385–9. doi: 10.1111/j.1600-0846.2007.00241.x.
- [9] Cai Y., See S. (2014) *Medixant: RadiAnt DICOM Viewer. Technology and Engineering.* University of North Carolina, Chapel Hill, NC. <http://www.radiantviewer.com/>
- [10] Hollander M., Wolfe D.A., Chicken E. (2013) *Nonparametric Statistical Methods, vol 3.* John Wiley and Sons Ltd, New Jersey, USA, Publisher.
- [11] Slutsky D.J. The effective use of graphs. *J Wrist Surg.* 2014 May; 3(2): 67–8. doi: 10.1055/s-0034-1375704.
- [12] Bonett D.G., Wright T.A. Sample size requirements for estimating Pearson, Kendall and Spearman correlations. *Psychometrika.* – 2000. – Т. 65. – С. 23–28.
- [13] Rao V., Chi S., Woodward J. Reversing facial fillers: interactions between hyaluronidase and commercially available hyaluronic-acid based fillers. *J Drugs Dermatol.* 2014 Sep; 13(9): 1053–1056.
- [14] Park S., Park K.Y., Yeo I.K., Cho S.Y., Ah Y.C., Koh H.J., Park W.S., Kim B.J. Investigation of the degradation-retarding effect caused by the low swelling capacity of a novel hyaluronic Acid filler developed by solid-phase crosslinking technology. *Ann Dermatol.* 2014 Jun; 26(3): 357–62. doi: 10.5021/ad.2014.26.3.357.
- [15] Sundaram H., Cassuto D. Biophysical characteristics of hyaluronic acid soft-tissue fillers and their relevance to aesthetic applications. *Plast Reconstr Surg.* 2013 Oct; 132(4 Suppl 2): 5S-21S. doi: 10.1097/PRS.0b013e31829d1d40.
- [16] Monheit G.D., Coleman K.M. Hyaluronic acid fillers. *Dermatol Ther.* 2006 May-Jun; 19(3): 141–50. doi: 10.1111/j.1529-8019.2006.00068.x.
- [17] Micheels P., Besse S., Sarazin D., Quinodoz P., Elias B., Safa M., Vandeputte J. Ultrasound and Histologic Examination after Subcutaneous Injection of Two Volumizing Hyaluronic Acid Fillers: A Preliminary Study. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017 Feb 24; 5(2):e1222. doi: 10.1097/GOX.0000000000001222.