

ПОЛИМОДАЛЬНЫЙ ИНЪЕКЦИОННЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ СО СТРУКТУРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ЛИЦА В РАМКАХ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ

**Райцева
Стелла
Сергеевна**

к.м.н., врач-
дерматовенеролог,
косметолог,
онкодерматолог,
тренер-инвайзер
международного
класса, научный
руководитель
УИЦ «ЭсТе», эксперт
ГК «Здоровье семьи»
и «М-СИТИ»,
Москва



*Интегральный (от латинского *integralis* – «составляющий целое») – неразрывно связанный, цельный, единый, совокупный, кумулятивный.*

Википедия

С каждым годом роль инъекционных технологий в эстетической медицине возрастает. Это связано с тем, что врачи и пациенты все чаще делают выбор в пользу малоинвазивных методов коррекции, которые обеспечивают максимальный результат при минимальной агрессии, что позволяет пациентам выглядеть естественно. В соответствии с современными тенденциями при выборе тех или иных инъекционных методов и препаратов для достижения оптимальных эстетических результатов выделяют кожный и структурный компоненты старения мягких тканей лица и шеи. Кожный компонент старения сопровождается атрофией эпидермиса и дермы, снижением синтеза эндогенных компонентов, накоплением фрагментированных форм коллагена и эластина, что приводит к снижению каркасных свойств кожи. В свою очередь, при структурных изменениях происходит инволюция мышечно-апоневротической системы лица, нарушается тонический баланс мышц леваторов и депрессоров, прогрессирует ослабление фиброзных перегородок, растяжение и дряблость связок, нарастает атрофия, перераспределение и диспозиция жировых пакетов лица.

Все перечисленные изменения тесно взаимосвязаны между собой в едином симптомокомплексе, характеризуются как индивидуальной спецификой, так и степенью выраженности. Поэтому для достижения оптимальных клинических результатов требуются разные терапевтические стратегии [1–3]. По данным американского общества пластических хирургов (ASAPS), среди малоинвазивных процедур коррекции для решения проблем, связанных со структурным компонентом старения мягких тканей лица и шеи, в течение многих лет приоритетными остаются методы эстетической ботулинотерапии (ЭБТ) и контурной инъекционной пластики (КИП) с использованием филлеров на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты (ГК) [4]. Ранжированные данные мультицентровых исследований и консенсусов свидетельствуют о том, что по популярности запросов со стороны пациентов ЭБТ занимает первое, КИП – второе места [5–8]. Медико-социологические исследования, проведенные в России, подтверждают данные американских коллег и свидетельствуют о высокой оценке эффективности этих методов инъекционной коррекции как специалистами, так и пациентами [9, 10]. Востребованность

представленных методов связана с их безопасностью, малой травматичностью, хорошей переносимостью, предсказуемым достаточно продолжительным терапевтическим эффектом и возможностью существенно влиять на качество жизни пациентов, улучшая их психоэмоциональное состояние [10–14].

Сочетанное применение гиалуроновых филлеров и БТА стало новой терапевтической парадигмой эстетической медицины [5–8]. Периодически повторяемые курсы ЭБТ и КИП существенно замедляют процессы инволюции мягких тканей лица и шеи. А регулярные поддерживающие процедуры со временем приводят к уменьшению доз БТА и объема филлеров, что свидетельствует о накопительном потенциале обоих методов [15]. Доказано, что периодические инъекции БТА в течение длительного времени приводят к выравниванию не только динамических, но и статических морщин, что значительно улучшает микрорельеф кожи. В связи с этим на сегодняшний день активно обсуждается возможное позитивное влияние БТА на фибробласты дермы [16, 17]. Также параллельно дискутируется и способность гиалуроновых филлеров влиять на синтетическую функцию фибробластов, стимулировать в коже синтез эндогенного коллагена и гиалуроновой кислоты, улучшая такие базовые характеристики кожи, как влажность, тонус, микро- и макрорельеф. По данным ряда исследователей, стабилизированная ГК, введенная в жировые пакеты лица с целью волюмизации, способна стимулировать пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток жировой ткани в адипоциты. В долгосрочной перспективе это может способствовать естественному приросту объема ткани. Поэтому объемный эффект достигается не только пассивным присутствием материала, но и активными процессами реструктуризации жировых пакетов лица [18–20]. Таким образом, имея в виду «биохимические» точки соприкосновения БТА и препаратов стабилизированной ГК, мы можем успешно решать широкий круг эстетических проблем, связанных со структурными изменениями лица, и, кроме того, опосредованно воздействовать на кожный компонент старения [21–25].

На сегодняшний день оба направления продолжают активно эволюционировать и развиваться как важные методы эстетической геропротекции. И связано это не только с обновлением стратегий и тактик ведения пациентов с эстетическими проблемами, но и с появлением новых данных о механизмах действия БТА и гиалуроновых филлеров, что стимулирует разработку и появление современных, более совершенных препаратов, имеющих улучшенный профиль безопасности и полимодальные терапевтические характеристики [16, 20, 26].

Актуальность

С позиций актуальности и востребованности рассмотренных выше инъекционных методов была сформулирована интегральная стратегия ведения пациентов со структурными изменениями мягких тканей лица и шеи. Интегральный подход подразумевает синтез в единую модель методов ЭБТ и КИП с использованием современных высокотехнологичных препаратов, дополняющих действие друг друга. Для реализации предложенной стратегии нами были выбраны премиальные бренды – первый российский нейротропин Релатокс® и современная инновационная линейка американских гиалуроновых филлеров Liquidimplant™. Основанием для выбора препаратов послужила их высокая безопасность и эффективность в протоколах монотерапии, которые достигаются благодаря улучшенным характеристикам состава, уникальной технологии производства и очистки.

Обоснование выбора нейротропина Релатокс®

Регулярное появление новых данных о молекулярных механизмах действия нейротропина стимулирует разработку и синтез современных лекарственных препаратов БТА с улучшенным профилем безопасности и эффективности. К таким препаратам относится первый российский ботулотоксин премиум-класса – Релатокс®.

Нейротропин Релатокс® выпускается одним из крупнейших национальных производителей высокоочищенных иммунобиологических препаратов АО «НПО «Микроген». Предприятие имеет давнюю историю, входит в тройку лидеров отечественного фармацевтического рынка и гарантирует высокие стандарты качества всей выпускаемой им продукции. Несмотря на большой опыт работы с ботулотоксинами, приступая к производству препарата Релатокс®, ведущими специалистами АО «НПО «Микроген» были дополнительно разработаны и внедрены передовые технологии культивирования и очистки. В результате удалось создать оригинальный нейротропин высокого качества, который по целому ряду параметров и технологических характеристик не только не уступает известным зарубежным аналогам, но и превосходит их (табл. 1), являясь единственным БТА, который выпускается на предприятии полного цикла [27–30].

Препарат с блестящими результатами прошел все стадии доклинического контроля на лабораторных животных и клинические исследования на добровольцах (регистрационное удостоверение № ЛП-001593, лицензия № 00313-ЛС от 16.01.2018 г. на применение Релатокса® для лечения блефароспазма и мимических морщин верхней, средней и нижней третей лица). По результатам клинических исследований было доказано, что профили безопасности, переносимости и эффективности препарата Релатокс® сопоставимы с соответствующими характеристиками препарата Ботокс® [40]. При внутримышечном введении Релатокс®, так же как и другие препараты БТА, блокирует транспортные белки синаптической передачи, обеспечивает прямое ингибирование нервного импульса к мышечным волокнам на уровне нервно-мышечного синапса и способствует развитию выраженной обратимой релаксации мышц, уменьшению боли в них и разглаживанию гиперкинетических морщин и складок. В конечном итоге это положительно влияет не только на внешний вид пациентов, но и способствует улучшению качества их жизни [10, 14, 16, 41–45].

Особенностью препарата Релатокс® является тенденция к более выра-

Таблица 1. Технологические характеристики препарата Релатокс®

Показатель	Особенности и преимущества
Фармакотерапевтическая группа	Миорелаксант периферического действия
Лекарственная форма	Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения
Форма выпуска	Флаконы, содержащие комплекс ботулинического токсина типа А и гемагглютинина – 50 или 100 ЕД; желатин – 6 мг; мальтозу – 12 мг
Условия и срок хранения	В соответствии с условиями СП 3.3.2. 1248–03, препарат хранится при температуре от +2 до +8 С° в закрытой маркированной упаковке в течение двух лет
Хранение в разведении	24 часа, при температуре от +2 до +8 С°
Оригинальная упаковка	Уникальный пластиковый контейнер, дополнительно сохраняющий свойства препарата
Питательная среда	Специально для препарата Релатокс® НПО «Микроген» разработало и запатентовало новую питательную среду, которая содержит меньше балластных белков, что значительно снижает необходимость использования аллергизирующих химических компонентов для очистки
Штамм	Производственный штамм <i>Clostridium botulinum</i> серотипа А депонирован во Всероссийскую коллекцию ГИСК им. Л.А. Тарасевича, хорошо изучен и проверен многолетней историей использования при производстве ботулинических анатоксинов типов А, В и Е
Стабилизатор желатин	Многолетний международный опыт применения желатина при производстве отдельных вакцин и парентеральных препаратов, многократно подтверждает его достоверно установленную высокую безопасность, в связи с чем желатин признан международными фармакопеями как один из самых безопасных стабилизаторов, который лишен рисков, связанных с использованием донорской крови [31–34]
Желатин в составе Релатокса® от ведущего европейского фармацевтического концерна Merck KGaA (Германия)	Выбор в качестве стабилизатора желатина обоснован и не случаен, так как производитель считает весомым преимуществом препарата исключение применения человеческого альбумина [27]. В составе препарата Релатокс® используется желатин, полученный исключительно из бычьих шкур путем многократного термического гидролиза. Это гарантированно обеспечивает высокую степень очистки от бактерий, вирусов, прионов, в том числе от возбудителя губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота (ГЭ КРС), что соответствует европейским критериям производства EMEA/410/01 Rev.3 и безопасности TSE/BSE. Связываясь с нейротоксином, желатин формирует прямое белок-белковое взаимодействие и стабилизирует пространственную конфигурацию молекулы БТА, что в значительной мере способствует сохранению биологической активности токсина в процессе лиофилизации и при хранении. При восстановлении происходит быстрая диссоциация комплекса и высвобождение нейротоксина в раствор, обеспечивая в максимальной степени высокую эффективность препарата. Существенным технологическим преимуществом считается и то, что химическая структура желатина не содержит аминокислоты цистеин, которая присутствует в человеческом альбумине. SH-группы цистеина обладают высокой склонностью к образованию дисульфидных мостиков, что усиливает тенденцию к самоагрегации в альбуминстабилизированных препаратах. Это может влиять на стабильность дисульфидной связи в структуре БТА, приводя к частичной потере токсичности и снижению эффективности препаратов при лиофилизации и хранении [35–37]
Композиция криопротектор-стабилизатор	При технологическом выборе эффективного и безопасного стабилизирующего комплекса проводились исследования с альбумином, сахарозой, полиглюкином и другими стабилизаторами. В результате экспериментальным путем была подобрана уникальная композиция криопротекторов-стабилизаторов – комплекс желатина с мальтозой, позволяющая полностью сохранять активность очищенного комплекса ботулинического токсина с гемагглютинином во время лиофилизации и последующего хранения (5±3) °C [28]
Уникальная технология очистки	«НПО «Микроген» при производстве препарата Релатокс® разработало и запатентовало уникальную технологию очистки, которая позволяет до стадии культивирования избавиться от 90% высокомолекулярных белковых загрязнителей и минимизировать накопление денатурированных молекул токсина. В результате удается получать препарат природного комплекса ботулотоксина типа А с гемагглютинином со степенью очистки по белку на 94,5±1,5% и по нуклеиновым кислотам – 86,6±1,5%, что соответствует требованиям, предъявляемым ВОЗ к инъекционным препаратам [30]. Важным отличием препарата Релатокс® от большинства уже имеющихся на рынке препаратов БТА является то, что в процессе производства используются современные методы очистки – многократное баромембранное и гель-хроматографическое разделение. Такой подход в значительной степени способствует снижению общей белковой нагрузки (например, флакон Релатокса® 100 ЕД содержит в два раза меньше бактериального белка по сравнению с альтернативными дозировками препарата Ботокс® – 2, 5 нг и 5 нг соответственно), минимизируя иммуногенность и вероятность развития аллергических реакций в постинъекционном периоде [38, 39]
Технологическое резюме	Очищенный препарат обладает иммунохимической моноспецифичностью, хроматографической гомогенностью и характеризуется высокой специфической активностью [29]

женному релаксирующему действию и более длительному сохранению терапевтического эффекта по сравнению с препаратом Ботокс® [40]. В клинической практике это приводит к снижению как локальных, так общих суммарных доз препарата, что было доказано в многолетнем исследовании на 139 добровольцах (табл. 2) [48]. Проведенное клиническое исследование показало высокую терапевтическую эффективность, безопасность и гипоаллергенность препарата Релатокс® при коррекции эстетических проблем динамического генеза у пациентов с разными морфотипами старения, стадией инволюционных изменений и типами мышечной активности. Средняя продолжительность релаксирующего эффекта составила $5,5 \pm 2,6$ месяца. При повторных инъекциях (2–6 процедур) продолжительность клинического эффекта достоверно не снижалась ($p < 0,05$). Высокий профиль эффективности и безопасности ЭБТ с использованием препарата Релатокс® подтверждался

высокими показателями удовлетворенности пациентов и врачей (средний балл по GAIS – 2,85 при максимальном значении – 3) [46–48].

В настоящее время инъекции препарата Релатокс® по зарегистрированным эстетическим показаниям получили более 1 500 000 человек во всех субъектах Российской Федерации (данные официальной статистики за период с 01.03.2014 по 01.03.2018). В профильных журналах опубликовано более 30 печатных работ, в том числе 13 клинических исследований, которые раскрывают возможности использования препарата Релатокс®, как в протоколах монотерапии, так и в комбинации с другими методами эстетической коррекции [39, 40, 46–60]. В инструкцию по применению препарата Релатокс® от 19.09.2016 внесены изменения о расширении показаний и возможности назначения данного нейротропина при лечении спастичности мышц верхней конечности после перенесенного ишемического инсульта [41]. В настоящее

время завершены клинические исследования по изучению безопасности и эффективности Релатокс® в терапии аксиллярного гипергидроза. Получено разрешение на проведение клинических испытаний препарата для коррекции тяжелой платизмы. Организованы и активно ведутся многоцентровые исследования для расширения показаний к применению препарата Релатокс® в неврологии (ДЦП, различные виды спастичности, лечение хронической мигрени, дисфункции мочевого пузыря и др.) [14, 45, 61–66]. Таким образом, резюмируя четырехлетний опыт активного применения в клинической практике препарата Релатокс®, можно с уверенностью говорить о том, что в настоящее время данная торговая марка нейротропина прочно занимает свои позиции в нише БТА на территории Российской Федерации. Высокая степень удовлетворенности врачей и пациентов полученными результатами ЭБТ с использованием нейротропина Релатокс® в значительной мере

Таблица 2. Дозы и техники введения препарата Релатокс®

Показания	Абсолютное число пациентов (n=139)	Средняя доза, ЕД (M±m)		Максимально допустимая доза (ЕД)	Техника инъекций
		женщины	мужчины		
Горизонтальные морщины в области лба	124	4–8 (6,25±0,21)	10–15 (11,12±0,57)	не более 20	неглубокие внутримышечные
Морщины области межбровья	139	7,5–14 (12,5±0,20)	12,5–18 (16,08±0,44)	не более 25	глубокие внутримышечные
Морщины периорбитальной области	130	2–12 (3,5±0,38) с каждой стороны		не более 25 с каждой стороны	неглубокие подкожные, внутриможжевые
Морщины спинки носа	45	1,25–5 (2,5±0,29) с каждой стороны		не более 5 с каждой стороны	внутрикожные, неглубокие подкожные
Раздувающиеся при разговоре крылья носа	5	1,25–2,5 (2,05±0,26) с каждой стороны		не более 5	внутрикожные, неглубокие подкожные
Подвижный и опущенный кончик носа	8	2–2,5 (2,5±0,12)		не более 3	глубокие внутримышечные
Морщины вокруг губ	24	2,5–6 (4,12±0,27)	–	не более 7	неглубокие внутрикожные
Опущенные углы рта	99	2,5–5 (4,08±0,11) с каждой стороны		не более 5 с каждой стороны	подкожные, внутримышечные
Гипертонический подбородок	57	2,5–5 (4,04±0,14)		не более 5	неглубокие внутримышечные

повышает уровень доверия к препарату как в профессиональном сообществе, так и у пациентов разных социальных групп, что способствует активному внедрению Релатокса® в повседневную клиническую практику.

Обоснование выбора инъекционных имплантатов Liquidimplant™

Смена эстетической парадигмы с переходом от двухмерного, плоскостного восприятия лица с фокусом на коррекцию морщин, к трехмерному – стерео-фокусному, учитывающему потерю тканями объема, повысила требования, предъявляемые к инъекционным имплантатам [6–8, 67]. Возможно, именно этот факт является одной из главных причин роста и расширения арсенала филлеров на современном эстетическом рынке. Все компании-производители постоянно совершенствуют технологические циклы производства и стремятся создать свой идеальный материал для инъекционной контурной пластики [20, 68–73].

Анализ данных литературы не оставляет никаких сомнений в том, что для восстановления утраченных объемов мягких тканей лица и коррекции морщин безусловными лидерами на сегодняшний день остаются монокомпонентные препараты на основе стабилизированной ГК неживотного происхождения. Объясняется это не только тем, что гиалуроновые филлеры безопасны и хорошо переносятся пациентами в долгосрочной перспективе. С терапевтических позиций они позволяют решать широкий круг проблем, связанных с реконструктивным и эстетическим моделированием различных анатомических областей лица за счет качественного восполнения утраченных тканями объемов [74–80].

Важным этапом успешной коррекции является выбор сертифицированных препаратов с высоким профилем безопасности, пластичности и стабильности. С этой точки зрения, одним из последних профессиональных открытий можно считать инновационную премиальную коллекцию гиалуроновых

филлеров Liquidimplant™ от компании NovaCusis, Inc., USA. Биодegradуемые имплантаты на основе гомогенного стерильного апиrogenного геля стабилизированной ГК неживотного происхождения Liquidimplant™ присутствуют на международном рынке более четырех лет (CE 608214 от 19.12.2013). Производятся в полном соответствии со всеми стандартами FDA и удовлетворяют требованиям сертификации ISO 10993 и BSI. Препараты зарегистрированы на территории Российской Федерации (регистрационное удостоверение № P3H 2016/5206 от 10.01.2017). Благодаря запатентованной ноу-хау-технологии пространственной стабилизации ГК в процессе многоступенчатого кросслинkinга в препаратах Liquidimplant™ создаются долгосрочные шивки между различными цепями ГК при минимальном количестве молекулярного спейсера BDDE. В то же время малоэффективные внутримолекулярные связи между участками одной и той же цепи исключаются. Технология производства препаратов дополнена двойной биоферментативной очисткой и высокой степенью гомогенизации. Особенности производства препаратов Liquidimplant™ выводят гиалуроновые имплантаты на принципиально новый технологический уровень, гарантируя высокую степень безопасности и прекрасные терапевтические результаты (рис. 1).

Обладая превосходными показателями эластичности, когезивности и пластичности, препараты безболезненны и легки при введении. Равномерно распределяются в тканях, оказывают выраженный волюмизирующий, лифтинговый и увлажняющий эффекты. В результате этого они прекрасно восполняют утраченные мягкими тканями лица объемы, при этом разглаживаются морщины/складки различной степени выраженности, нивелируются проявления гравитационного птоза и опосредованно улучшаются качественные характеристики кожи. Реализация представленных клинических эффектов наступает за счет полимодальных свойств ГК, входящей в состав филлеров Liquidimplant™. В месте введения препаратов создается высокостабильная гидрофильная матрица, поддерживающая заданный объем. В процессе

биодegradации из матрицы происходит постепенное высвобождение молекул высокомолекулярной ГК, которые, взаимодействуя со специфическими рецепторами на мембране клеток, активизируют пролиферативные и, возможно, синтетические процессы в соединительной ткани. Запущенные ГК регенеративные процессы вносят свой вклад не только в поддержание объемного эффекта, но и способствуют повышению качества кожи над введенным материалом [18–20]. Гели коллекции Liquidimplant™ благодаря трехуровневой модификации вязкости при одинаково высокой концентрации ГК (25 мг/мл) и одинаково «нежной» гомогенной консистенции могут использоваться одновременно при коррекции разных зон, дополняя действие друг друга. Это позволяет легко миксовать препараты между собой и решать широкий спектр эстетических проблем [81–87]. Высокий профиль стабильности наряду с низкими постинъекционными рисками развития отеков и миграций гарантируют комфортную непродолжительную реабилитацию и естественный долгосрочный клинический результат (табл. 3).

Таким образом, врачам и пациентам обеспечена высокая степень уверенности и комфорта при выполнении инъекций, а также совершенная удовлетворенность результатом и длительностью достигнутого эффекта. Вышесказанное подтверждают данные первого всероссийского мультицентрового исследования филлеров Liquidimplant™, которое было проведено в 2017 г. компанией «Бьюти Эксперт». В исследовании приняли участие 105 врачей из 62 клиник Российской Федерации. По разным показаниям процедуры КИП получили 352 пациента. При совокупной оценке показателей пластичности, равномерного распределения в тканях, легкости моделирования препараты продемонстрировали высокую степень эффективности: отличные результаты составили 92,3%, хорошие – 7,7%. Согласно полученным данным филлеры линейки Liquidimplant™ позволяют достигать оптимального эстетического результата сразу же после первой коррекции. Это подтверждается высокими показателями удовлетворенности врачей и пациентов результатами моделирования:

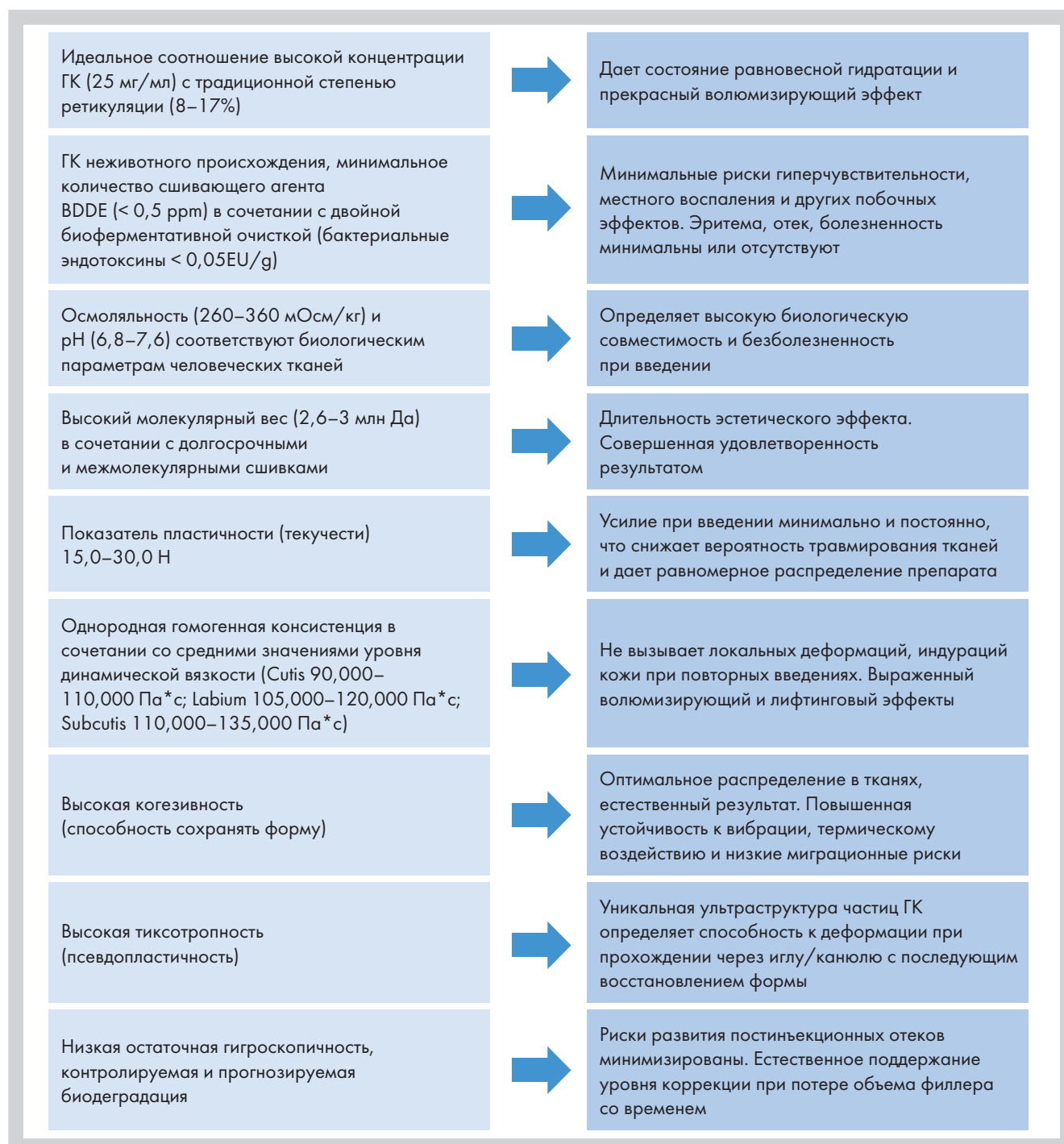


Рис. 1. Биохимические свойства и клинические эффекты филлеров Liquidimplant™

в среднем 2,9 балла (при максимальной оценке – 3 балла) по шкале GAIS. Мультицентровое исследование*, проведенное нашими американскими и европейскими коллегами с участием 87 врачей из 15 стран, в которое были включены 905 добровольцев, согласуются с полученными данными*.

* По данным производителя. – Прим. ред.

Цель исследования

Обосновать интегральный подход к инъекционной коррекции, построенный на микшировании взаимодействующих подходов ЭБТ и КИП с использованием современных высокотехнологичных препаратов – нейропротеина Релатокс® и гиалуроновых филлеров Liquidimplant™ с целью

оптимизации тактики ведения пациентов, имеющих разные морфотипы старения, степень выраженности инволюционных изменений мягких тканей лица и шеи и типы мышечной активности.

Задачи исследования

- Получить дополнительную информацию о безопасности и эффек-

Таблица 3. Характеристика препаратов Liquidimplant™

Описание	Liquidimplant™ Cutis	Liquidimplant™ Labium	Liquidimplant™ Subcutis
Концентрация ГК	25 мг/мл		
Свойства	пластичный густой прозрачный апирогенный гомогенный гель		
Биологические эффекты	– выраженный увлажняющий эффект; – умеренный лифтинговый эффект; – слабовыраженный волюмизирующий эффект	– умеренный увлажняющий эффект; – выраженный лифтинговый эффект; – выраженный волюмизирующий эффект	– слабовыраженный увлажняющий эффект; – выраженный лифтинговый эффект; – выраженный волюмизирующий эффект
Показания к применению	– коррекция дефектов рельефа малой и средней степени выраженности; – воссоздание деликатного объема в областях с тонкой кожей и неразвитой подкожной жировой клетчаткой; – армирование кожи и векторный лифтинг у пациентов с тонкой кожей	– коррекция дефектов рельефа средней и глубокой степени выраженности; – объемная пластика губ, коррекция контуров и углов рта, периоральных морщин; – воссоздание деликатного объема в областях с тонкой кожей и неразвитой подкожной жировой клетчаткой; – армирование кожи и векторный лифтинг	– коррекция глубоких дефектов рельефа (морщины, складки, заломы); – объемная пластика скуловой, подглазничной, щечной, подбородочной, височной областей, мочек ушей, безоперационная ринопластика; – скульптурирование и бьютификация лица; – препарат выбора у мужчин; – препарат выбора у женщин в период перименопаузы
Уровень имплантации	– сосочковый слой дермы; – подкожная жировая клетчатка; – надкостница	– слизистая; – сетчатый слой дермы; – подкожная жировая клетчатка; – надкостница	– сетчатый слой дермы; – подкожная жировая клетчатка; – надкостница
Форма выпуска	2 шприца по 1 мл препарата в индивидуальной блистерной упаковке		
Срок эстетического эффекта	до 9 месяцев	6–9 месяцев	12–14 месяцев
Рекомендуемые инструменты для проведения инъекций	– иглы 27–32G x 4–13 мм; – канюля 27G x 38–40 мм	– иглы 27G – 30 x 4–13 мм; – канюли 27–25G x 38–40–50 мм	– иглы 27G – 30 x 4–13 мм; – канюли 27–25G x 38–50 мм
Технологическое резюме	Препараты Liquidimplant™ полностью соответствуют всем современным требованиям и стандартам FDA и CE, предъявляемым к биodeградируемым инъекционным имплантатам. Характеризуются максимальной высокой степенью очистки, безопасностью и гипоаллергенности. Биосовместимые, безболезненные и полностью биodeградируемые. Обладают идеальным соотношением вязкоэластических свойств, высокой пластичностью и степенью распределения в тканях. Максимально стабильны в рамках заявленного срока действия и имеют низкие миграционные риски. Эффективны, комфортны, комплаентны		

тивности препаратов Релатокс® и Liquidimplant™.

- Уточнить локальные и общие средние терапевтические дозы для Релатокс® и объемы для Liquidimplant™.

- Определить динамические показатели проводимой терапии и уточнить длительность клинического эффекта.

- Определить удовлетворенность пациента и врача результатами процедуры.

Дизайн исследования

За период с 01.02.2017 по 01.02.2018 на базах учебных центров компаний «Здоровье семьи» и «Бьюти Эксперт» (Москва, Россия) было проведено открытое проспективное исследование. Путем случайной выборки в исследовании приняли участие 33 социально активные практически здоровые женщины в возрасте от 35 до 63 лет (средний возраст 47,2±6,2 лет). Всем

добровольцам в рамках интегральной стратегии проводилась комбинированная инъекционная коррекция инволюционных изменений мягких тканей лица нейпропротеином Релатокс® и гиалуроновыми филлерами линейки Liquidimplant™. Из общего числа исследуемых 12 (36,4%) человек ранее получали комбинированную коррекцию другими препаратами БТА и филлерами на основе стабилизированной ГК (в среднем 3,6±2,5 раза). Добровольцы

отбирались соответственно критериям включения/исключения.

Критерии включения: отсутствие у участников исследования на момент проведения инъекционной коррекции дерматозов и заболеваний внутренних органов, которые могли бы повлиять на результаты исследования или вызвать аллергическую реакцию.

Критерии исключения: возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к компонентам препаратов в анамнезе; активная бактериальная, вирусная или грибковая инфекции в месте предполагаемых инъекций; гемофилия и гематоонкологические заболевания; инфекционные заболевания (гепатиты, ВИЧ, сифилис); выраженный гравитационный

птоз тканей лица IV стадии; любые инъекционные процедуры, перенесенные пластические операции, механические, химические и лазерные абляции в течение шести месяцев до включения в исследование; беременность, лактация; тяжелые соматические заболевания в стадии обострения и/или аутоиммунные заболевания, коллагенозы; заболевания, связанные с нарушением нервно-мышечной передачи; высокая степень миопии и закрытоугольная глаукома; прием антибиотиков – аминогликозидов, эритромицина, тетрациклина, полимиксинов и курареподобных миорелаксантов.

До проведения процедуры все исследуемые были осмотрены врачом дерматологом-косметологом, заполняли стан-

дартизованную анкету и подписывали протокол добровольного информированного согласия, составленного в соответствии с принципами GCP и Хельсинкской декларации по правам человека. В ходе исследования были использованы анамнестические, объективные клинические методы [1, 3, 76, 88–91], клинический и фотодокументальный мониторинг (табл. 4).

По совокупной оценке клинко-анамнестических данных были сформулированы базовые объективные предикторы (прогностические факторы) для реализации интегрального подхода при проведении полимодальной терапии препаратами Релатокс® и Liquidimplant™ (табл. 5).

Таблица 4. Методы обследования пациентов

Метод	Объект изучения
Анамнестический	– Соматический и аллергологический анамнез – Постоянное или транзитное применение медицинских препаратов – Методы предшествующей эстетической терапии – Образ жизни, профессиональный маршрут
Объективное клиническое обследование	– Тип кожи – Морфотип старения (по И.И. Кольгуненко) – Степень старения (по R. Bazin) – Тип мышечной активности (по M. de Maio) – Выраженность морщин на момент обращения (шкала WSRS) – Стадии потери объема и выраженности птоза (по H. Raspaldo) – Пальпация мягких тканей лица и шеи
Клинический и фотодокументальный мониторинг	– Динамическое наблюдение и фотографирование с помощью фотоаппарата CANON G10 до процедуры и на контрольных осмотрах при стандартном положении фотографируемого с заданными параметрами расстояния и освещенности в покое и при выполнении мимических проб – Оценка динамики выраженности клинического эффекта по фотографии
Анкетирование	– Используя шкалы GAIS, WSRS, опросник VAS, пациентам предлагали оценить, насколько изменился внешний вид лица в целом, оправдались ли ожидания от процедуры, намерены ли пациенты повторять процедуры с помощью тех же препаратов после завершения исследования и рекомендовать их друзьям и знакомым

Таблица 5. Объективные предикторы для ЭБТ и КИП

Критерий	Прогностическое значение
Морфотип и степень старения	Позволяют более точно оценить степень гравитационного птоза тканей лица и обозначить эстетические риски: – аргументировать разведение препарата Релатокс® (стандартное, высококонцентрированное, низкоконцентрированное); – определиться с плотностью филлера из коллекции Liquidimplant™ (Cutis, Labium, Subcutis); – оптимизировать дозы/объемы и техники введения препаратов в конкретную анатомическую область; – сделать выбор в пользу одномоментной или этапной коррекции [1, 3, 26, 88–90]
Ведущий мимический паттерн	Совокупная оценка динамических проб, пальпации мышц и фотодокументирования позволяют: – наиболее точно определить индивидуальные анатомические особенности корректируемой области; – сопоставить их с особенностями архитектоники лица в целом и грамотно провести разметку. Такой подход оптимизирует эстетические результаты ЭБТ препаратом Релатокс® и повысит степень удовлетворенности пациента от проведенной процедуры [91–94]
Тип мышечной активности	Определение типа мышечной активности позволяет прогнозировать длительность терапевтического эффекта после ЭБТ препаратом Релатокс® [93–96]

Полученные при анализе базовых предикторов данные сопоставлялись с международной оценочной шкалой выраженности морщин/складок WSRS (разработанной специально для оценки морщин по фотографии) и со стадиями выраженности потери объема и проявленийптоза мягких тканей лица [76, 97]. По сумме набранных баллов все пациенты были разделены на три группы наблюдения, они же – сравнения (табл. 6).

Из 33 исследуемых у 20 (60,6%) человек при осмотре были выявлены изолированные или сочетанные возрастные и конституциональные эстетические риски. Наиболее часто регистрировались заметные или выраженные признаки гравитационного птоза и депрессии мягких тканей – 18 человек; анатомический избыток кожи верхних век или сформированные грыжи верхних и/или нижних век – 18 человек; повышенная склонность к отекам (пастозность) – 16 человек; пластические операции в анамнезе – 4 человека; индивидуальные особенности архитектуры лица – диспропорция верхней, средней и нижней третей лица – 15 человек; узкий лоб – 5 человек, широкая переносица – 3 человека, высокий лоб

и низко расположенные брови – 10 человек, асимметрия бровей – 6 человек.

Оценка результатов

Эффективность терапии оценивали при визуальном осмотре через 7, 14, 30, 60, 90, 120 и 180 дней после проведения процедуры. Далее осмотр проводился по мере снижения терапевтического эффекта. Динамику на проводимую терапию оценивали визуально и по фотографиям, придерживаясь балльной оценки выраженности инволюционных изменений мягких тканей лица и шеи (см. табл. 6). Клинический эффект определялся как выраженный, умеренно выраженный, незначительный и отсутствие результата. Удовлетворенность пациента и врача итогами коррекции оценивали на основании международной оценочной шкалы GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale) и визуальной аналоговой шкалы VAS (Visual Analog Scale). Для статистической обработки данных использовали статистическую программу SPSS v.13.0. Данные представляли в виде средних значений $\pm$ ошибка средней ($M \pm m$). Достоверность динамики измеряемых параметров оценивали с

использованием тьюки-теста. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Протокол интегральной стратегии

1. Перед процедурой проводилось фотографирование пациента в покое и при выполнении динамических (мимических) проб.

2. Демакияж, тщательная дезинфекция кожи и разметка областей коррекции.

3. Процедура ЭБТ выполнялась без анестезии. Процедура КИП при отсутствии противопоказаний и низком пороге болевой чувствительности выполнялась после топической анестезии кремом Эмла®, который наносился на 30 минут под окклюзионную повязку.

4. Инъекционные манипуляции выполнялись при максимально комфортном положении пациента сидя с фиксированным затылком.

5. Препарат Релатокс® восстанавливался согласно инструкции – флакон 50 ЕД в 1 мл, флакон 100 ЕД – в 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида соответственно. По рекомендации произ-

Таблица 6. Группы наблюдения /сравнения

Группа / средняя совокупная оценка инволюционных изменений в баллах ($M \pm m$)	Абсолютное число добровольцев (%) n=33	Оценка выраженности инволюционных изменений мягких тканей лица и шеи (в баллах)	
		Выраженность морщин	Выраженность стадии потери объема и птоза
I / (2,71 $\pm$ 0,71)	7 (21,2%)	В покое мимических морщин не наблюдается, при мимической нагрузке диагностируются незначительные и умеренные динамические морщины. Мелкие, но заметные носогубные складки (2–3 балла)	Норма или начальные, едва заметные, признаки атрофии и птоза мягких тканей (1–2 балла)
II / (3,06 $\pm$ 0,66)	15 (45,5%)	В покое и при мимической нагрузке диагностируются множественные динамические, единичные или множественные умеренные и выраженные статические морщины. Умеренно выраженные или глубокие носогубные складки (3–4 балла)	Едва заметные или заметные признаки депрессии и птоза мягких тканей (2–3 балла)
III / (3,81 $\pm$ 0,52)	11 (33,3%)	В покое диагностируются выраженные и глубокие статические морщины. Очень глубокие и длинные носогубные складки (4–5 баллов)	Заметные или выраженные признаки депрессии и птоза мягких тканей (3–4 балла)

водителя восстановленный препарат выдерживался при комнатной температуре 7–10 мин и во избежание ошибок в расчетах, срыва иглы, вытекания препарата для инъектирования использовали инсулиновые шприцы с несъемной иглой объемом 1 мл на U 40, 50, 100. Придерживаясь инструкции, введение препарата осуществлялось в соответствии со средними оттитрованными локальными и общими дозами (см. табл. 2).

6. При проведении КИП линейкой гиалуроновых филлеров Liquidimplant™ принимались во внимание следующие объективные критерии: морфотип старения; толщина кожи (тонкая, умеренно-плотная, плотная); балльная оценка выраженности инволюционно-депрессивных дефектов мягких тканей лица и шеи (см. табл. 6); анатомические особенности моделируемой области; индивидуальные особенности мимики

пациента. Исходя из сопоставления предложенных критериев, определялась плотность препарата выбора или микста препаратов в пределах линейки Liquidimplant™. Средний объем филлера при первой и повторных коррекциях зависел как от стадии потери объема и выраженности птоза, так и от количества моделируемых одномоментным способом анатомических областей. У всех пациентов базовые и дополнительные процедуры контурной пластики проводились в средних допустимых объемах по авторским или заимствованным техникам с использованием игл и/или канюль [20, 67, 73, 76, 87, 98–105].

Результаты

Структурный анализ групп пациентов (табл. 7) свидетельствует о том, что

деформационный морфотип старения достоверно чаще преобладает в общей структуре морфотипов и составляет 54,5% от общего числа исследуемых ($p < 0,05$). Наиболее часто – в 48,5% случаев – рассмотренный морфотип регистрируется у пациентов II и III групп наблюдения. При этом достоверных различий по другим морфотипам не было установлено. При суммарной оценке мелкоморщинистый (15,2%), усталый (12,1%) и комбинированный (18,2%) морфотипы старения составляли 45,5% соответственно от общего числа добровольцев.

Оценивая преобладающие типы мышечной активности, можно констатировать, что абсолютное лидерство у наблюдаемых из всех групп принадлежит пациентам с мышечной активностью, развитой по гиперкинетическому типу – 54,5%. При сравнительном ранжировании в группах добровольцев

Таблица 7. Структура пациентов и области инъекционной коррекции в наблюдаемых/сравниваемых группах

Параметр	Группа I n=7 (Абс. число пациентов)	Группа II n=15 (Абс. число пациентов)	Группа III n=11 (Абс. число пациентов)
Морфотип старения	– Мелкоморщинистый – (1) – Усталый – (4) – Деформационный – (2)	– Мелкоморщинистый – (3) – Деформационный – (8) – Комбинированный – (4)	– Мелкоморщинистый – (1) – Деформационный – (8) – Комбинированный – (2)
Тип мышечной активности	– Нормокинетический – (3) – Гиперкинетический – (4) – Гипертонический – (0)	– Нормокинетический – (2) – Гиперкинетический – (9) – Гипертонический – (4)	– Нормокинетический – (1) – Гиперкинетический – (5) – Гипертонический – (5)
Области коррекции для БТА	– Морщины верхней трети лица – (7) – Морщины средней трети лица – (4) – Морщины нижней трети лица – (1) – Гипертонический подбородок – (3)	– Морщины верхней трети лица – (15) – Морщины средней трети лица – (15) – Морщины нижней трети лица – (15) – Гипертонический подбородок – (6)	– Морщины верхней трети лица – (11) – Морщины средней трети лица – (11) – Морщины нижней трети лица – (11) – Гипертонический подбородок – (8)
Области коррекции для КИП	– Коррекция морщин и складок – (7) – Армирование кожи – (3) – Пластика губ – (4) – Пластика носослезной борозды – (2) – Безоперационная ринопластика – (1) – Векторный лифтинг – (5)	– Коррекция морщин и складок – (15) – Пластика скул – (15) – Пластика подглазничной области – (15) – Пластика пальпебромаларной и нососкуловой борозды – (7) – Пластика губоподбородочной области – (15) – Пластика подбородка – (3) – Пластика губ – (10) – Векторный лифтинг – (8)	– Коррекция морщин и складок – (11) – Пластика скул – (11) – Пластика подглазничной области – (11) – Пластика пальпебромаларной и нососкуловой борозды – (11) – Пластика губоподбородочной области – (11) – Пластика подбородка – (8) – Пластика щечной области – (7) – Пластика височной области – (11) – Пластика губ – (7) – Векторный лифтинг – (11)

гиперкинетический тип мышечной активности не имеет статистически значимых различий, однако достоверно чаще регистрируется в общей структуре исследуемых по сравнению с другими типами мышечной активности – нормокинетическим и гипертоническим (18,2% и 27,3% соответственно) ($p < 0,05$). При этом, сравнивая группы пациентов, нельзя не отметить, что мышечная активность, развитая по гипертоническому типу, статистически значимо преобладает у пациентов II и III групп наблюдения и не регистрируется в I группе ($p < 0,05$).

ЭБТ препаратом Релатокс® у пациентов всех трех групп наблюдения с одинаковой частотой выполнялась с целью таргетной коррекции гиперкинетических морщин верхней, средней трети лица и при гипертонусе подбородочной мышцы. При этом используемые локальные и суммарные дозы достоверно не отличались. Средняя локальная доза при совокупной коррекции мышц межбровья (*mm. procerus, corrugators u depressor supercilii*) составила $11,5 \pm 0,30$ ЕД. При коррекции горизонтальных морщин во фронтальной области (*m. frontalis*) – $6,25 \pm 0,21$ ЕД. При коррекции мимических морщин в средней трети лица, таких как «гусиные лапки», Релатокс® вводился в наружную

порцию *m. orbicularis oculi* в средней дозе $6 \pm 0,76$ ЕД с каждой стороны. «Кроличьи линии» устранялись путем расслабления поперечной порции *m. nasalis* в средней дозе $2,2 \pm 0,57$ ЕД с каждой стороны. При коррекции гипертонуса *m. mentalis* средняя суммарная доза Релатокс® была равна $4,4 \pm 0,14$ ЕД. Статистически значимые различия были получены при проведении ЭБТ в нижней трети лица, наиболее часто обратимая релаксация проводилась препаратом Релатокс® у пациентов II и III групп наблюдения ($p < 0,05$). При коррекции морщин в нижней трети лица у пациенток II–III групп расслаблялись *m. depressor anguli oris* в средней локальной дозе $2,51 \pm 0,12$ ЕД с каждой стороны и *m. orbicularis oris* – $4,12 \pm 0,27$ ЕД.

При проведении КИП коллекцией филлеров Liquidimplant™ среди наиболее частых запросов, по которым не наблюдалось достоверных различий у пациентов наблюдаемых групп, следует выделить процедуру коррекции морщин/складок/заломов, проведенную пациентам всех групп (100,0%). Объемную пластику губ и векторный лифтинг – 75,8% и 72,7% соответственно от общего числа исследуемых.

При проведении объемной пластики у пациентов II и III групп

достоверных различий не наблюдалось. Статистически значимые различия при проведении объемного моделирования регистрировались исключительно между пациентами I и II–III групп наблюдения ($p < 0,05$). По совокупной оценке процедур пластика скул, подглазничной и губоподбородочной областей была выполнена 78,8% пациентов от общего количества исследуемых и имела сопоставимые значения у исследуемых II и III групп наблюдения. В общей структуре запросов коррекция носослезной, пальпебромаларной и нососкуловой борозд составила 60,6% от общего количества исследуемых. Пластика данной области была проведена абсолютному количеству пациентов III группы (100,0%). У добровольцев I и II групп наблюдения этот показатель был достоверно ниже – 42,8% и 46,7% соответственно ($p < 0,05$). То же можно сказать и о процедурах объемной пластики подбородка, на долю которой в общей структуре добровольцев приходилось 33,3%. При этом достоверные статистические различия регистрировались только у пациентов III группы (100,0%) по сравнению со II группой наблюдаемых (20,0%) ($p < 0,05$). У пациентов I группы данная манипуляция не проводилась. Объемная пластика щечной и височной областей составила 21,2% и

Таблица 8. Препараты выбора и средние объемы Liquidimplant™ у добровольцев наблюдаемых групп

Критерий	Группы наблюдения /сравнения		
	Группа I (n=7)	Группа II (n=15)	Группа III (n=11)
Препарат выбора	Liquidimplant™ Cutis Liquidimplant™ Labium	Liquidimplant™ Subcutis Liquidimplant™ Labium Liquidimplant™ Cutis	Liquidimplant™ Subcutis Liquidimplant™ Labium
Объем филлера при базовой коррекции, где ($M \pm m$) средний объем	0,5–1,0 мл ($0,86 \pm 0,10$) на каждую сторону лица	1,0–2,0 мл ($1,67 \pm 0,13$) на каждую сторону лица	2,0–3,0 мл ($2,73 \pm 0,15$) на каждую сторону лица
Среднее количество процедур коррекции	1 процедура	2–3 процедуры	2–4 процедуры
Объем филлера при дополнительных коррекциях, где ($M \pm m$) средний объем	—	0,5–1,5 мл ($1,07 \pm 0,07$) на каждую сторону лица	1,0–2,0 мл ($1,77 \pm 0,13$) на каждую сторону лица
Общий суммарный объем филлера при базовой и дополнительных коррекциях, где ($M \pm m$) средний объем	1,0–2,0 мл ($1,71 \pm 0,20$)	2,5–6,0 мл ($4,67 \pm 0,30$)	4,0–8,0 мл ($6,09 \pm 0,26$)

33,3% в общей структуре наблюдаемых и проводились исключительно у пациентов III группы ($p < 0,05$). В единичных случаях у пациентов I группы выполнялись процедуры армирования кожи (9,1%) и безоперационная ринопластика (3,0%), что соответствует статистической погрешности в общей структуре пациентов, однако имеет статистически значимые достоверные различия по сравнению со II и III группами исследуемых ($p < 0,05$). Возможным объяснением полученных результатов является более зрелый возраст и большая выраженность структурных изменений среди добровольцев II–III групп.

Выраженность инволюционных изменений позволяла определиться с чис-

лом повторных коррекций и рассчитать средний базовый, дополнительный и суммарный объемы вводимого филлера у исследуемых всех групп наблюдения (табл. 8).

При осмотре добровольцев из групп наблюдения/сравнения у 20 (60,6%) из 33 человек были выявлены как изолированные, так и сочетанные возрастные и/или конституциональные эстетические риски. Это не только повлияло на индивидуальный подбор доз нейпропротеина Релатокс®, объемов и плотности вводимых гиалуроновых филлеров линейки Liquidimplant™, но и определило вариабельность тактических подходов к проводимой инъекционной терапии. В результате все

исследуемые были дополнительно разделены на пациентов без эстетических ограничений и пациентов с эстетическими ограничениями.

Тактика ведения пациентов без эстетических ограничений

На I этапе интегральной стратегии проводилась ЭБТ препаратом Релатокс®. В зависимости от локализации и выраженности проблем восстановленный препарат по зарегистрированным в инструкции эстетическим показаниям инъецировался одномоментным способом во все трети лица в представленных



Рис. 2а. Пациентка С., 41 год: исходная клиническая картина – деформационный морфотип старения (степень II), потеря объема и выраженность гравитационного птоза (стадия II), выраженные малярные мешки, склонность к отекам, широкая средне-глубокая U-образная носогубная складка, статические горизонтальные морщины в области лба, вертикальная статическая морщина справа в области переносицы, умеренный гипертонус подбородочной мышцы. Лицо в покое (А–В)



Рис. 2б. Та же пациентка через 14 дней. Результат после базовой коррекции коллекцией филлеров Liquidimplant™ – объемная пластика подглазничных и скуловых областей Liquidimplant™ Subcutis – 2,0 мл (по 1,0 мл с каждой стороны); коррекция носогубного треугольника Liquidimplant™ Labium – 1,0 мл (по 0,5 мл с каждой стороны). Лицо в покое (А–В)



Рис. 2в. Та же пациентка после I этапа инъекционной коррекции. Гиперкинетический тип мышечной активности. Выполнение мимических проб (А–Г)



Рис. 2г. Та же пациентка через 3 месяца. Результат ЭБТ препаратом Релатокс®: *m. Corrugator supercilii* – 6 ЕД (по 3 ЕД с каждой стороны); *m. Procerus* – 5 ЕД; *m. Frontalis* – 8 ЕД; *m. Orbicularis oculi* – 10 ЕД (по 5 ЕД с каждой стороны); *m. Depressor anguli oris* – 4 ЕД (по 2 с каждой стороны); *m. Mentalis* – 5 ЕД. Общая суммарная доза препарата Релатокс® 38 ЕД. Сохраняется заметная обратимая релаксация. Выполнение мимических проб (А–Г)



Рис. 2д. Та же пациентка через 3 месяца. Результат после дополнительной коррекции коллекцией филлеров Liquidimplant™ – пластика подглазничных, губоподбородочных областей, пальцебромаларных борозд, векторный лифтинг Liquidimplant™ Cutis – 2,0 мл (по 1,0 мл с каждой стороны); коррекция носогубного треугольника и губ Liquidimplant™ Labium – 1,0 мл (по 0,5 мл с каждой стороны). Общий суммарный объем филлера после базовой и дополнительной коррекций – 6,0 мл. Лицо в покое (А–В)



Рис. 2в. Та же пациентка через 3 месяца после трех этапов интегральной инъекционной стратегии. Значительное улучшение общего вида лица: до комплекса процедур (А); после комплекса процедур (Б)

выше средних локальных дозировках. Использовалось стандартное разведение препарата. В зависимости от анатомических особенностей корректируемой области и ведущего мимического паттерна препарат вводился как в классическое количество точек, так и мультифокально. Глубина инъекций была внутримышечной, подкожной, внутрикожной или послойной. Использовалось сочетание рассмотренных техник и уровней введения.

На II этапе по совокупности приоритетных показаний проводилась КИП разных анатомических областей коллекцией гиалуроновых филлеров

Liquidimplant™. При необходимости на II этапе выполнялись точечные корректирующие инъекции нейротропином.

На III этапе, исходя из выраженной инволюционных изменений, выполнялась дополнительная коррекция филлерами. Временной интервал между этапами составлял 14–30 дней.

В рамках предложенной терапевтической тактики ведения у отдельных пациентов с учетом высказанных ими ведущих жалоб и пожеланий были роторированы I и III этапы инъекционной коррекции. В результате на I и

II этапах проводилась КИП филлерами Liquidimplant™, а в завершении курса – ЭБТ препаратом Релатокс® (рис. 2).

Тактика ведения пациентов с эстетическими ограничениями

Для профилактики нежелательных эстетических результатов еще на этапе консультирования пациентам с возрастными эстетическими рисками (III группа) был рекомендован осмотр пластического хирурга. Если по каким-либо причинам хирургические методы лечения не рассматривались, выстраивалась поэтапная программа ведения пациента с соблюдением временного интервала в 14–30 дней между курсами процедур (рис. 3).

На I этапе при выраженной атонии леваторов и гипертонусе депрессоров в верхней трети лица ЭБТ во фронтальной области не проводилась. Таргетной хемоденервации подвергались исключительно депрессоры межбровья (*mm. procerus, corrugator, depressor supercilii*) и верхний латеральный сегмент наружной порции *m. orbicularis oculi* с целью элевации латеральных отделов бровей. Использовалось стандартное и высококонцентрированное разведение препарата. Релатокс® вводился внутримышечно и подкожно в классическое количество точек. Далее препаратами Liquidimplant™ выполнялась процедура базовой волюметрической коррекции областей депрессии в

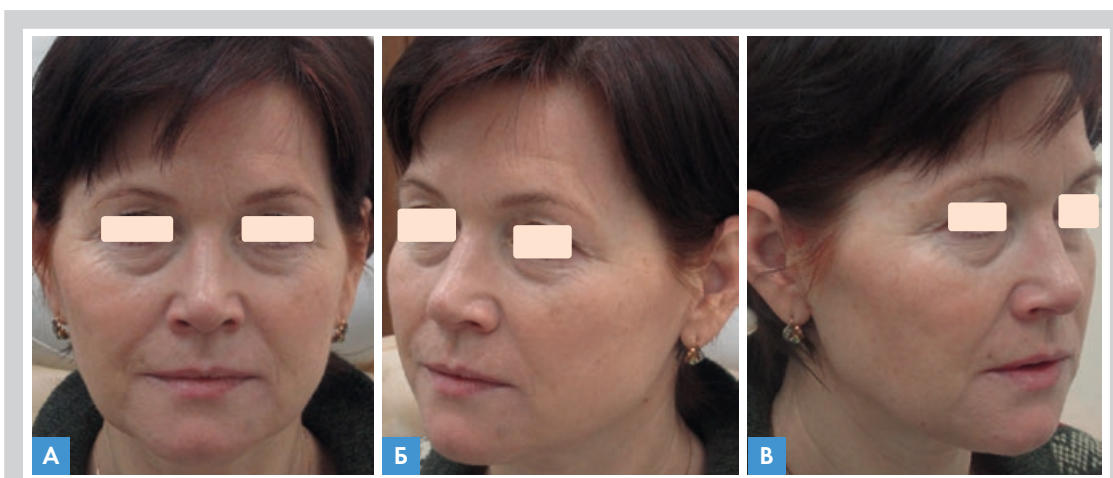


Рис. 3а. Пациентка П., 56 лет: исходная клиническая картина – комбинированный морфотип старения (степень II), потеря объема и выраженность гравитационного птоза (стадия II–III), блефаропластика в анамнезе, грыжи верхних и нижних век, выраженная пальпобромальная борозда, широкая и глубокая V-образная носогубная складка. Лицо в покое (А–В)



Рис. 36. Та же пациентка через 14 дней. Результат после базовой коррекции коллекцией филлеров Liquidimplant™ – объемная пластика подглазничных областей с прицельной коррекцией пальпобромаларной борозды Liquidimplant™ Subcutis – 1,0 мл (по 0,5 мл с каждой стороны); объемная пластика носогубной и губоподбородочной областей Liquidimplant™ Subcutis – 2,0 мл (по 1,0 мл с каждой стороны). Лицо в покое (А–В)



Рис. 3в. Та же пациентка после I этапа инъекционной коррекции. Гипертонический тип мышечной активности. Выполнение мимических проб (А–В)



Рис. 3г. Та же пациентка через 3 месяца. Результат ЭБТ препаратом Релатокс®: *m. Corrugator supercilii* – 7,5 ЕД (по 3,5 ЕД с каждой стороны), *m. Procerus* – 5 ЕД; *m. Frontalis* – 7,5 ЕД; *m. Orbicularis oculi* – 12 ЕД (по 6 ЕД с каждой стороны). Общая суммарная доза препарата Релатокс® 32 ЕД. Сохраняется умеренная активность мышц межбровья, заметная обратимая релаксация фронтальной и периорбитальной областей. Выполнение мимических проб (А–Г)



Рис. 3д. Та же пациентка через 3 месяца. Результат после дополнительной коррекции коллекцией филлеров Liquidimplant™ – коррекция носогубных, губоподбородочных складок и губ Liquidimplant™ Labium – 2,0 мл (по 1,0 мл с каждой стороны); векторный лифтинг Liquidimplant™ Labium – 2,0 мл (по 1,0 мл с каждой стороны). Общий суммарный объем филлера после базовой и дополнительной коррекций – 7,0 мл. Лицо в покое (А–В)

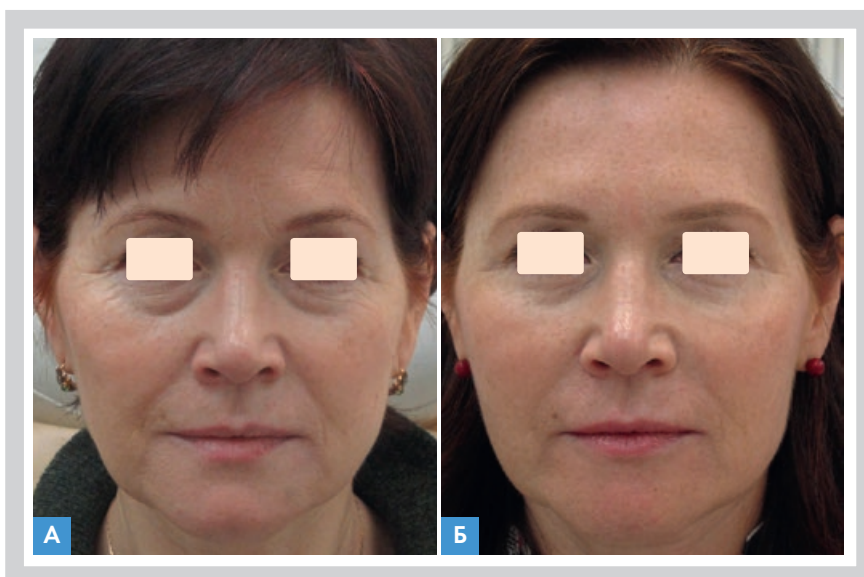


Рис. 3е. Та же пациентка через 3 месяца после трех этапов интегральной инъекционной стратегии. Значительное улучшение общего вида лица: до комплекса процедур (А); после комплекса процедур (Б)

средней и/или нижней трети лица, заполнялись морщины и складки.

На II этапе в случае необходимости выполнялась частичная хемоденервация леваторов (*m. frontalis*) в минимальных дозах при стандартном или высококонцентрированном разведении препарата Релатокс®. В верхней части фронтальной области в зависимости от высоты лба и выраженности гипертонуса мышцы препарат вводился классическими и мультифокальными техниками (при их сочетании) внутримышечно, подкожно, внутрикожно. В нижней части фронтальной области инъекции либо

не выполнялись, либо препарат вводился в минимальных дозах внутрикожно техникой «мезотокс». Строго соблюдалось соотношение локальных доз в межбровье и в области лба в соотношении 2–2,5:1–1,5. Помимо фронтальной области, используя стандартные дозировки, устранялись эстетические проблемы, связанные с гипертонусом мышц средней и/или нижней трети лица (*mm. orbicularis oculi, nasalis, orbicularis oris, depressor anguli oris, mentalis*). При необходимости выполнялся второй тур объемной пластики в средней трети лица филлерами Liquidimplant™.

На III этапе, ориентируясь на выраженность инволюционных изменений, проводилась дополнительная объемная пластика в нижней трети лица и корректировались оставшиеся морщины/складки/заломы по всему лицу. У отдельных пациентов выполнялись процедуры векторного лифтинга и детальные формы инъекционного моделирования – пластика губ, носослезной и пальпаторно-бормальной борозд, безоперационная ринопластика.

Обсуждение результатов

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о хорошей переносимости пациентами процедур, осуществляемых в рамках предложенного интегрального подхода с использованием комбинации препаратов Релатокс® и Liquidimplant™.

Среди субъективных ощущений при проведении ЭБТ Релатоксом® из общего количества исследуемых 10 (30,3%) человек отметили легкое краткосрочное жжение при введении препарата, которое проходило сразу же после процедуры. Системная реакция в виде умеренной головной боли, возникшей на 3-й день после коррекции, была зарегистрирована у 1 (3,0%) пациентки с гипертоническим типом мышечной активности. Симптом не требовал специального лечения и через неделю нивелировался

самостоятельно. У 4 (12,1%) пациентов наблюдались лимфостатические отеки в области век, которые появились через 5 дней после введения препарата и без дополнительной терапии полностью разрешились к 10-му дню. Ожидаемые локальные постинъекционные эффекты в виде легкой эритемы и умеренного отека в местах инъекций были невыраженными и самопроизвольно разрешались в течение нескольких часов. Аллергических реакций при проведении процедуры и на протяжении всего периода наблюдения не было выявлено. Высокий профиль безопасности и гипоаллергенности препарата Релатокс® подтверждает и клиническое наблюдение наших коллег. При изучении уровня основных маркеров аллергической перестройки (ИЛ-4, общий IgE, эозинофильные гранулоциты) до и после проведения ЭБТ было доказано, что введение Релатокса® не вызывает аллергических реакций, в том числе и у пациентов с неблагоприятным аллергологическим анамнезом, на основании чего сделан вывод о том, что препарат Релатокс® по усмотрению врача может назначаться любой категории пациентов, в том числе входящих в группу иммунокомпроментированных лиц [39]. После хемоденервации препаратом Релатокс® достоверно установлено, что снижение мышечной активности наблюдалось к 5–7-му дню у абсолютного числа исследуемых – 33 (100,0%) ($p < 0,05$). Выраженная визуальная обратимая релаксация мышц, подтвержденная фотодокументальным мониторингом, регистрировалась к 14-му дню у 32 (96,9%) пациентов всех групп наблюдения ($p < 0,05$). У 1 (3,0%) пациентки из III группы, имеющей гипертонический тип мышечной активности, клинический эффект нарастал более медленно и достиг пиковых значений с момента инъектирования к 21-му дню (рис. 4).

Выраженный клинический результат был зарегистрирован у 30 (90,9%) исследуемых ($p < 0,05$). Умеренно выраженный результат – у 3 (9,1%) пациентов старше 50 лет из III группы наблюдения, что, по всей видимости, объясняется необходимым снижением локальных и общих доз Релатокса® при проведении процедуры. Отсутствия клинических эффектов не наблюдалось (рис. 5).

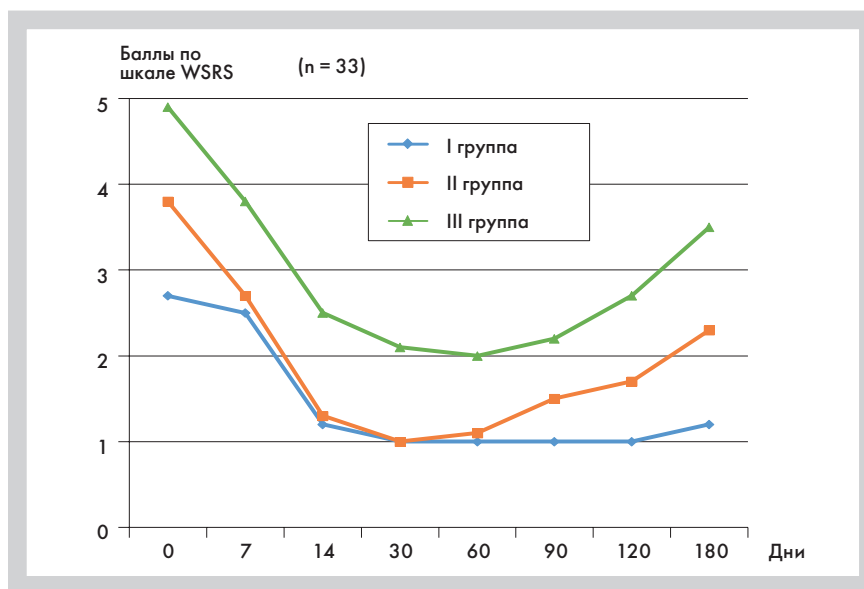


Рис. 4. Динамика на проводимую терапию после коррекции препаратом Релатокс® (оценка по шкале WSR)

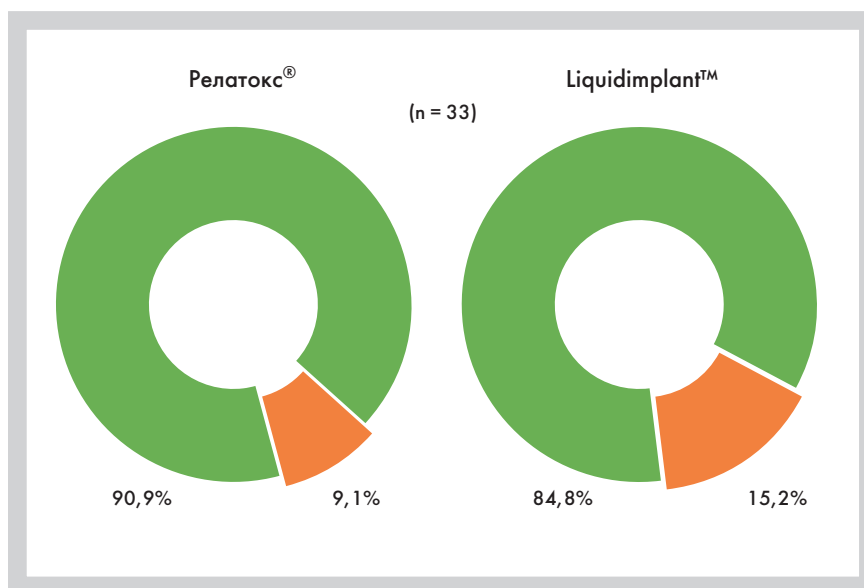


Рис. 5. Оценка выраженности клинического эффекта после коррекции нейротропином Релатокс® и коллекцией гиалуроновых филлеров Liquidimplant™ (метод объективного обследования). Пояснения в тексте

Результаты динамического мониторинга у пациентов всех групп наблюдения/сравнения свидетельствуют о достоверно установленной высокой продолжительности клинического эффекта ($p < 0,05$). С момента наступления выраженной обратимой миорелаксации инъектированных мышц и на протяжении всего периода наблюдения терапевтический эффект сохранялся и не снижался в течение 4–6 месяцев у 31 (93,9%) человека. У 2 (6,1%) пациентов из III группы наиболее яркий клинический результат наблюдался в

течение двух месяцев и к концу 3-го месяца полностью нивелировался. Средняя суммарная продолжительность клинического эффекта после проведения ЭБТ препаратом Релатокс® составила $5,2 \pm 2,1$ месяца при средней суммарной дозе вводимого препарата $32,1 \pm 6,1$ ЕД. В ходе исследования абсолютное количество добровольцев – 33 (100,0%) человека получили два курса инъекций препаратом Релатокс® с интервалом 180 дней. Важно отметить, что после проведения повторных процедур коррекции показатели наступления

и продолжительности выраженного клинического эффекта не снижались и были сопоставимы с первичной коррекцией ($p < 0,05$). При этом у пациентов I и II групп при проведении повторных процедур ЭБТ отмечалась тенденция к снижению локальных и суммарных доз Релатокса® до $26 \pm 4,3$ ЕД, что может свидетельствовать о совокупном накопительном клиническом эффекте процедур. Полученные данные в полной мере согласуются с результатами многолетнего мониторинга [48].

Оценивая результаты КИП, в полной мере можно констатировать высокую степень безопасности и эффективности инъекционной пластики, проведенной с использованием инновационной линейки гиалуроновых филлеров Liquidimplant™. Безболезненность и комфортность при введении препаратов отметили абсолютное число 33 (100,0%) пациентов, принявших участие в исследовании. Стандартные постинъекционные реакции в виде эритемы умеренной степени выраженности, кровоизлияний, легкой пастозности и болезненности при пальпации в местах введения препаратов зарегистрированы у 6 (18,2%) человек и были связаны с техническими особенностями введения препаратов. Симптомы не требовали специального лечения и самостоятельно разрешались в течение 2–7 дней. Следует отметить, что препараты Liquidimplant™ продемонстрировали высокий профиль гипоаллергенности: аллергических реакций при проведении инъекционной пластики и на протяжении всего периода наблюдения не было выявлено ни у одного добровольца. В структуре запросов при проведении КИП наиболее востребованными были процедуры коррекции морщин/складок/заломов – 33 (100,0%) человека; объемного моделирования средней трети лица – 26 человек и нижней трети лица – 26 человек (по 78,8% соответственно); пластики губ – 25 (75,7%) человек; векторного лифтинга с акцентом на височную и скуловую области – 24 (72,7%) человека. В связи с этим для проведения инъекционного моделирования абсолютным фаворитом был препарат Liquidimplant™ Subcutis, который назначался в 100,0% случаев, Liquidimplant™ Labium был использован у 93,3% пациентов, Liquid-

implant™ Cutis – у 45,5% пациентов соответственно. Выраженный клинический эффект, не требующий дополнительной коррекции, регистрировался сразу после первой базовой процедуры КИП у 18 (54,5%) человек из I и II групп наблюдения при среднем суммарном объеме филлера $1,71 \pm 0,20$ мл. Умеренно выраженные и незначительные результаты после первой коррекции наблюдались у 10 (30,3%) и 5 (15,2%) пациентов старше 50 лет из II и III групп наблюдения соответственно. Наиболее вероятным и логичным объяснением этому можно считать выраженность потери объема и проявлений гравитационного птоза III стадии у данной категории исследуемых. Тактически это требовало процедур дополнительной коррекции, что повышало как средний объем препаратов для проведения коррекции, так и общий суммарный объем затраченных на процедуру препаратов (см. табл. 8). Следует отметить, что повторные коррекции достоверно повышали степень удовлетворенности пациентов из II–III групп наблюдения полученными результатами. В связи с этим на завершающих этапах ранжирования оценки клинических результатов выраженный клинический эффект регистрировался у 28 (84,8%) человек, умеренно выраженный результат – у 5 (15,2%) человек, а незначительные результаты отсутствовали ($p < 0,05$) (рис. 5). Это позволяет сделать вывод, что даже у

пациентов с выраженными структурными изменениями мягких тканей лица и шеи поэтапный подход с постепенным увеличением объема вводимого препарата Liquidimplant™ позволяет повысить степень удовлетворенности результатами инъекционной пластики.

С момента введения индивидуально адаптированных объемов филлеров Liquidimplant™ как базовых (введенных при первой процедуре), так и дополнительных (введенных при процедурах повторной коррекции), была установлена достоверно высокая длительность полученного терапевтического результата от общего числа наблюдаемых. Так, после инъекционной пластики, проведенной с использованием Liquidimplant™ Subcutis, выраженный клинический эффект сохранялся и не снижался в среднем на протяжении 11–12 месяцев у 31 (93,9%) пациента ($p < 0,05$). Для Liquidimplant™ Labium этот показатель соответствовал сроку 9–10 месяцев у 27 (81,8%) исследуемых ($p < 0,05$). Стабильность достигнутого клинического эффекта для Liquidimplant™ Cutis находилась в пределах 7–8 месяцев у 14 (42,4%) исследуемых (рис. 6).

Клиническая оценка пациентами эффективности и безопасности предложенной интегральной терапевтической стратегии с использованием нейпроптеина Релатокс® и коллекции гиалуроновых филлеров Liquidimplant™ показала, что большинство из них были

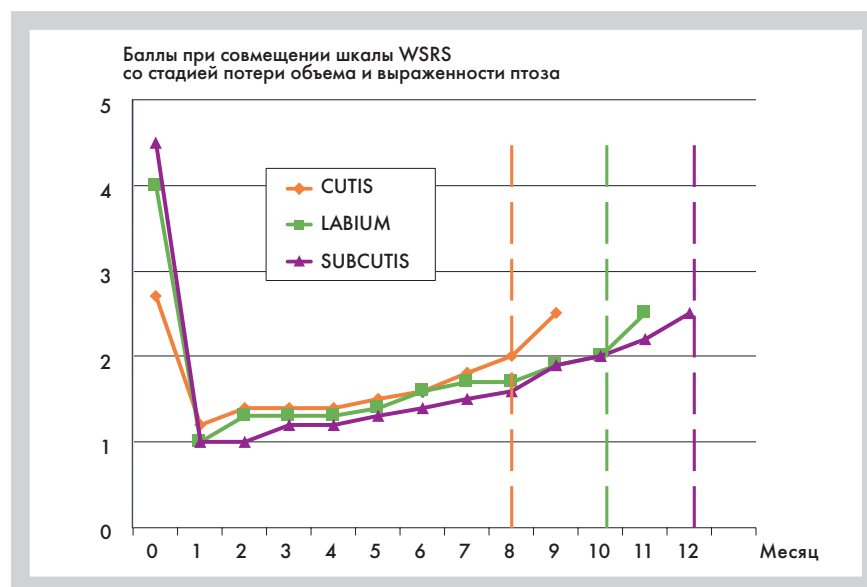


Рис. 6. Динамика на проводимую терапию и длительность терапевтического эффекта после КИП препаратами коллекции Liquidimplant™ (методы объективного и фотодокументального мониторинга)

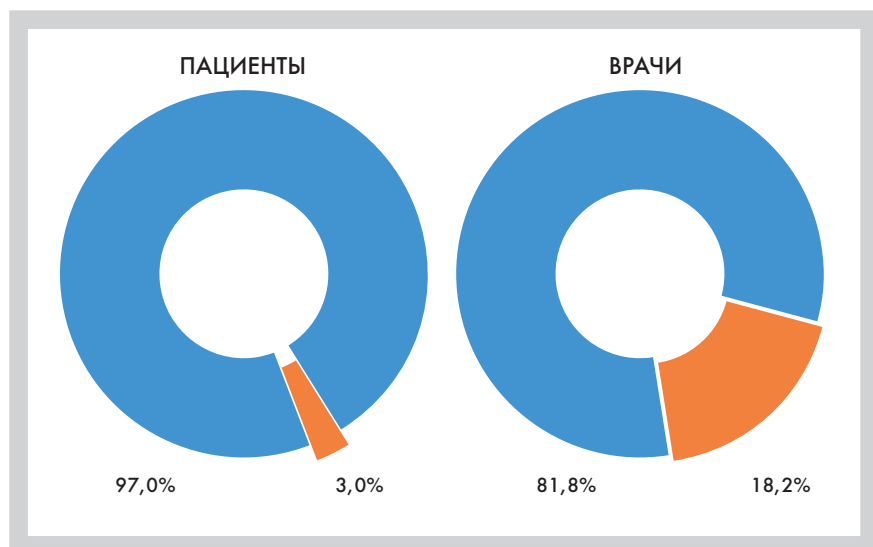


Рис. 7. Оценка результатов интегральной терапевтической стратегии по шкале GAIS (метод анкетирования). Пояснения в тексте

удовлетворены результатом (средний балл по GAIS – 2,9): 32 (97,0%) человека оценили результат на 3 балла, 1 (3,0%) человек – на 2 балла. Оценка процедуры врачом практически не отличалась от мнения пациентов (средний балл по GAIS – 2,8): в 27 (81,8%) случаях было поставлено 3 балла, в 6 (18,2%) случаях – 2 балла (рис. 7). По результатам опросника VAS абсолютное большинство пациентов – 32 (97,0%) отметили, что после коррекции препаратами Релатокс® и Liquidimplant™ значительно улучшилось качество кожи и внешний вид лица в целом. Полученные результаты полностью оправдали их ожидания, при этом 31 (93,9%) пациент

хотел бы повторить процедуру вновь, а 28 (84,8%) человек рекомендовали бы предложенную терапевтическую стратегию друзьям и знакомым.

И в заключение

Проведенное клиническое исследование показало высокую терапевтическую эффективность и безопасность препаратов Релатокс® и Liquidimplant™. При сочетанном или последовательном (этапном) назначении препараты прекрасно дополняли друг друга, усиливая совокупный потенциал от процедуры. Рассмотренный протокол

демонстрирует высокий терапевтический потенциал. Он позволяет полностью устранять или в значительной степени нивелировать эстетические проблемы, связанные с прогрессирующими структурными изменениями мягких тканей лица и шеи у пациентов с разными морфотипами старения, стадией инволюционных изменений и типами мышечной активности. Успешность предлагаемой инъекционной стратегии с использованием средних терапевтических доз и объемов препаратов Релатокс® и Liquidimplant™ при поэтапном ведении пациентов с возрастными и/или конституциональными эстетическими ограничениями подтверждается высокими показателями удовлетворенности пациентов и врача результатами коррекции по совокупной оценке показателей шкал GAIS, WSRS и VAS. Высокая эффективность и пролонгированный клинический результат при минимальной посттравматической реакции мягких тканей лица и шеи позволяют активно рекомендовать проведение послойной и последовательной инъекционной терапии с использованием нейропротеина Релатокс® и филлеров Liquidimplant™ в повседневной клинической практике широкому кругу пациентов, а также включать предложенную интегральную стратегию как в профилактические программы инъекционной коррекции, так и в расширенные полимодальные протоколы эстетической геропротекции. ■

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Кольгунов И.И. Основы геронтокосметологии. – М.: Медицина, 1974.
- [2] Губанова Е., Родина М., Чайковская Е., Дьяченко Ю. Морфотипы старения лица у женщин // Инъекционные методы в косметологии. – 2010. – № 1. – С. 18–25.
- [3] Bazin R., Doublet E. Skin aging atlas // Caucasian Tyme MED'COM. – 2013. – V 1. – 104 с.
- [4] Cosmetic surgery national data bank: statistics. ASAPS, 2010.
- [5] Coleman K.R., Carruthers J. Combination therapy with BOTOX and fillers: the new rejuvenation paradigm // Dermatol Ther. – 2006. – № 19 (3). – С. 177–188.
- [6] Carruthers J.D., Glogau R.G., Blitzer A. Advances in facial rejuvenation: botulinum toxin type a, hyaluronic acid dermal fillers, and combination therapies-consensus recommendations // Plast Reconstr Surg. – 2008. 121 с.
- [7] Carruthers A., Carruthers J., Monheit G.D.,

- Davis P.G., Tardie G. Multicenter, randomized, parallel-group study of the safety and effectiveness of onabotulinumtoxinA and hyaluronic acid dermal fillers (24-mg/ml smooth, cohesive gel) alone and in combination for lower facial rejuvenation // Dermatol Surg. – 2010. – № 36 (Suppl 4). – С. 2121–2134.
- [8] Тимербаева С.Л. Эволюция эстетики лица: от консенсуса-2004 до консенсуса-2008 // Инъекционные методы в косметологии (приложение). – 2010. – № 2. – С. 2–21.
- [9] Рахимуллина О.А. Оценка удовлетворенности пациента современными методами лечения, применяемыми в косметологии // Социология медицины. – 2009. – № 1. – С. 40–49.
- [10] Рахимуллина О. Эффективность современных косметологических методов: мнения специалистов и пациентов // Инъекционные методы в косметологии. – 2010. – № 1. – С. 2–8.

- [11] Taub A.F., Sarnoff D., Gold M., Jacob C. Effect of multisyringe hyaluronic acid facial rejuvenation on perceived age // Dermatol Surg. – 2010. – № 36 (3). – С. 322–328.
- [12] Чайковская Е.А. Ботулинический токсин и теория обратной мимической связи // Инъекционные методы в косметологии. – 2010. – № 1. – С. 10–16.
- [13] Jandhyala R. Impact of botulinum toxin a on the quality of life of subjects following treatment of facial lines // J Clin Aesthet Dermatol. – 2013. – № 6 (9). – С. 41–45.
- [14] Мингазова Л.П., Орлова О.Р. БТА как антидепрессант // Метаморфозы. – 2016. – № 13. – С. 90–93.
- [15] De Maio M. The minimal approach: an innovation in facial cosmetic procedures // Aesthetic Plast Surg. – 2004. – № 28 (5). – С. 295–300.
- [16] Артеменко А.П., Куренков А.Л. Ботулинический токсин: вчера, сегодня, зав-

тра // Нервно-мышечные болезни. – 2013. – № 2. – С. 6–18.

[17] Nanda S., Bansal S. Upper face rejuvenation using botulinum toxin and hyaluronic acid fillers // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2013. – № 79 (1). – С. 32–40.

[18] Wang F., Garza L.A., Kang S., Varani J., Orringer J.S., Fisher G.J., Voorhees J.J. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin // *Arch Dermatol.* – 2007. – № 143 (2). – С. 155–163.

[19] Rock K., Fischer K., Fischer J.W. Hyaluronan used for intradermal injections is incorporated into the pericellular matrix and promotes proliferation in human skin fibroblasts in vitro // *Dermatology.* – 2010. – № 221 (3). – С. 219–228.

[20] Коста Э. Современная инъекционная пластика лица: коррекция контуров или нечто большее? // Инъекционные методы в косметологии. – 2015. – № 3. – С. 48–60.

[21] Landau M. Combination of chemical peelings with botulinum toxin injections and dermal fillers // *J Cosmet Dermatol.* – 2006. – № 5 (2). – С. 121–126.

[22] Le Louarn C. Viellissement musculaire et son implication dans le vieillissement facial: le concept du Face Recurve // *Ann Dermatol Venereol.* – 2009. – № 136 (Suppl 4). – С. 67–72.

[23] Wollina U., Payne C.R. Aging well the role of minimally invasive aesthetic dermatological procedures in women over 65 // *J Cosmet Dermatol.* – 2010. – № 9 (1). – С. 50–58.

[24] Goldman A., Wollina U. Facial rejuvenation for middle-aged women: a combined approach with minimally invasive procedures // *Clin Interv Aging.* – 2010. – № 23 (5). – С. 293–299.

[25] Пескова И.В. Филлеры и ботулотоксин – «звездный дуэт» эстетической медицины // Инъекционные методы в косметологии. – 2014. – № 3. – С. 57–70.

[26] Шарова А.А. Эволюция ботулинотерапии // *Метаморфозы.* – 2015. – № 9. – С. 66–71.

[27] Дабигжева А.Н. «Релатокс»: российское – значит отличное! // *Совершенство Profi.* – 2015. – № 11. – С. 32–33.

[28] Подбор питательной среды для культивирования *Cl. botulinum* с целью повышения продукции гемагглютинина и нейротоксина типа А. Медицинские иммунобиологические препараты в XXI веке: разработка, производство и применение / Р.Р. Зайнуллин, Н.В. Мельников, А.А. Пушкарев, А.Ф. Хазиев, Ф.Н. Нугамов // *Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня основания филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ Ч. 1.* (Москва, 7–9 июня 2005 г.). – Уфа, 2005. – С. 157–161.

[29] Зайнуллин Р.Р., Мельников Н.В., Загидуллин Н.В., Алсынбаев М.М., Нугамов Ф.Н., Хазиев А.Ф. Способ получения

миорелаксантного лекарственного средства для лечения мышечных дистоний // *Патент RU 2292910.* Заявка на патент № 2005108916, приоритет от 29.03.2005. (RU 2292910) A61K39/08.

[30] Государственные испытания и регистрация новых медицинских иммунобиологических препаратов. Санитарные правила. СП 3.3.2.561-96" (утв. постановлением Госкомсанэпиднадзора РФ от 31.10.96 № 33) для иммунобиологических препаратов. – М., 126 с.

[31] Scientific report and opinion on the safety of gelatine. 26 January 2000. Scientific Steering Committee, European Commission. 2006.

[32] Yang HW. Treatment of Upper-facial Wrinkles with Botulinum Toxin Type A (BTXA) in 1000 Cases. *J of Practical Aesthetic and Plastic Surgery* 2001; 12(4): 179–181.

[33] Peter M., Markus N. How botulinum toxins work: handbook of botulinum toxin treatment, 2nd Ed. Blackwell Publishing, Inc., 2003; 9–23.

[34] Еременко А.А., Куслиева Е.В. Клинический опыт использования гелофузина (желатина) в анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии // *Анестезиология и реаниматология.* – 2001. – № 3. – С. 58–61.

[35] Исследование процесса гидролиза желатина / Л.И. Громова, Л.Е. Алексеева, М.А. Борисова, Н.А. Габитова // *Фармация.* – 2002. – № 4. – С. 25–26.

[36] Gelatin. Pharmaceutical Excipients. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, 2005.

[37] Albumin. Pharmaceutical Excipients. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, 2005.

[38] Naumann M., Boo L.M., Ackerman A.H., Gallagher C.J. Immunogenicity of botulinum toxins. *J Neural Transm* 2013; 120: 275–290.

[39] Сидоров Д.В., Старожук Н.В. Изучение клинических эффектов и маркеров аллергии при коррекции мимических морщин препаратом Релатокс® // *Инъекционные методы в косметологии.* – 2016. – № 1. – С. 8–11.

[40] Плотникова Е.В., Елькин В.Д. Клиническая безопасность и терапевтические возможности применения препарата Релатокс® для коррекции мимических морщин // *Вестник эстетической медицины.* – 2012. – Т. (XI), № 3. – С. 1–7.

[41] Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Релатокс® токсин ботулинический типа А в комплексе с гемагглютинином. Министерство здравоохранения Российской Федерации.

[42] Механизм действия ботулинического токсина типа А / А.Р. Артеменко, А.Л. Куренков, С.С. Никитин, О.Р. Орлова // *Пластическая хирургия и косметология.* – 2010. – № 1. – С. 83–91.

[43] Huang W., Foster J.A., Rogachefsky A.S. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 249–259.

[44] Sadick N.S. The impact of cosmetic interventions on quality of life. *Dermatol Online J.* 2008; 14: 2.

[45] Опыт применения нового ботулотоксина типа А Релатокс® в клинической практике / О.Р. Орлова, З.Н. Коновалова, Л.Н. Мингазова, Е.В. Саксонова, М.И. Сойхер, Е.Б. Щелокова // *Метаморфозы.* – 2014. – № 11. – С. 2–4.

[46] Плотникова Е.В., Елькин В.Д. Результаты лечения косметических недостатков лица препаратом Релатокс® // *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.* – 2013. – № 6. – С. 3–6.

[47] Райцева С.С. Консолидированные результаты клинического применения первого российского ботулотоксина типа А – препарата «Релатокс®» // *Инъекционные методы в косметологии.* – 2015. – № 3. – С. 2–11.

[48] Райцева С.С. Особенности проведения эстетической ботулинотерапии препаратом Релатокс®. Клинический опыт // *Метаморфозы.* – 2017. – № 17. – С. 74–91.

[49] Райцева С.С. Препарат Релатокс® – новые возможности эстетической ботулинотерапии. Клинический опыт // *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.* – 2014. – № 3. – С. 55–60.

[50] Шерер М.А. Процедура коррекции мимических морщин верхней трети мужского лица // *KOSMETIK international.* – 2014. – № 6. – С. 66.

[51] Илешина Т.В. Ботулинотерапия верхней трети лица препаратом отечественного производства Релатокс® // *Метаморфозы.* – 2015. – № 9. – С. 88–92.

[52] Кац Ю.И. Ведение сложного пациента с отягощенным анамнезом // *Инъекционные методы в косметологии.* – 2017. – № 4. – С. 18–22.

[53] Кац Ю.И. Коррекция нижней трети с помощью ботулотоксина типа А на примере препарата Релатокс® и филлеров на основе гиалуроновой кислоты // *Инъекционные методы в косметологии.* – 2016. – № 2. – С. 104–112.

[54] Абрамов Е.А. Особенности подхода к коррекции возрастных изменений шеи: ботулинический токсин типа А «Релатокс®» // *Инъекционные методы в косметологии.* – 2016. – № 3. – С. 94–98.

[55] Абрамов Е.А. Эстетическая ботулинотерапия нижней трети лица препаратом Релатокс®. Жевательная мышца как объект эстетического дисбаланса лица // *Метаморфозы.* – 2017. – № 19. – С. 72–75.

[56] Давыдова А.В. Ботулинотерапия розацеа // *Облик.* – 2017. – № 4 (21). – С. 116–119.

[57] Шерер М.А. Нейромезолифтинг – новый подход к лифтингу и омоложению лица с применением БТА Релатокс® и полиревитализанта NCTF 135® // *Метаморфозы.* – 2015. – № 11. – С. 90–93.

[58] Жукова О.Г. Комбинированная методика подтяжки мягких тканей шеи // *Метаморфозы.* – 2017. – № 18. – С. 87–90.

- [59] Жукова О. Опыт омоложения фронтальной зоны лица с применением нитевых технологий и ботулинотерапии // *KOSMETIK international*. – 2017. – № 1. – С. 85–89.
- [60] Давыдова А.В. Многомерный подход к эндогенной клеточной стимуляции и рекуперации // *Метаморфозы*. – 2016. – № 14. – С. 27–32.
- [61] Коновалова З.Н., Орлова О.Р. Миофасциальные болевые синдромы: лечение локальными инъекциями ботулотоксина типа А (Релатокс®). Часть 1 // *Метаморфозы*. – 2015. – № 10. – С. 2–6.
- [62] Коновалова З.Н., Орлова О.Р., Красавина Д.А. Асимметрия лица на фоне скелетномышечных проблем в практике врача-косметолога. Коррекция ботулотоксином типа А (Релатокс®) // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2016. – № 4. – С. 22–27.
- [63] Мингазова Л.Р., Орлова О.Р. Релатокс®: опыт применения при болевых и сенсорных нарушениях в области лица // *Метаморфозы*. – 2016. – № 14. – С. 90–94.
- [64] Орлова О.Р. Блефароспазм: клинические особенности и лечение новым российским ботулиническим нейротропином Релатокс® // *Метаморфозы*. – 2017. – № 18. – С. 76–80.
- [65] Латышева Н.В., Орлова О.Р. Головная боль в практике врача-косметолога // *Метаморфозы*. – 2017. – № 18. – С. 81–86.
- [66] Гусев В.В., Львова О.А., Балуева Т.В. Опыт использования препарата Релатокс® в комплексной терапии спастичности руки после инсульта // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2017. – № 9 (3). – С. 59–61.
- [67] Свифт А. Ремингтон К. БьютиФИкация™: универсальный подход к эстетике лица // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2013. – № 1. – С. 3–26.
- [68] Баттервик К., Лоу Н.Дж. Инъекции полимолочной кислоты в эстетической медицине: анализ европейского опыта // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2010. – № 2. – С. 30–37.
- [69] Шишакова М.А. Филлеры с терапевтическим действием. Теоретическое обоснование и практическая реализация концепции // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2011. – № 2. – С. 48–58.
- [70] Чайковская Е.А. Введение в биоматериаловедение: филлеры на основе поликапролактона // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2012. – № 2. – С. 68–78.
- [71] Чайковская Е.А., Канарейцева Т.Д. Радиев: аспекты безопасности. Обзор литературы // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2013. – № 1. – С. 28–44.
- [72] Чайковская Е.А. Филлеры на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты: уточняем дефиниции // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2013. – № 3. – С. 32–39.
- [73] Экология красоты: технологии имеют значение // *Биореволюметрия: дайджест статей 2014*. – 2015. – С. 2–91.
- [74] Губанова Е.И., Чайковская Е.А. Инъекционные импланты: за и против // *Lepouvelles Esthetique*. – 2002. – № 3. – С. 120–124.
- [75] Эрнандес Е.И., Губанова Е.И. Микроимпланты и контурная пластика // *Новая косметология*. – 2007. – Т. 2. – Ч. 3. – Гл. 1. – С. 222–245.
- [76] Raspaldo H. Volumizing effect of a new hyaluronic acid subdermal facial filler: A retrospective analysis based on 102 cases // *J Cosmet Laser Ther*. – 2008. – № 10. – С. 134–142.
- [77] Каррадерз Дж., Каррадерз А. Контурная и объемная пластика. – М.: Рид Элсивер, 2010. – 224 с.
- [78] Губанова Е.И. Инволюционные изменения кожи нижней трети лица у женщин: автореф. дис... докт. мед. наук: 14.01.10. – М., 2010. – 46 с.
- [79] Круглый стол «Комбинации филлеров: отказываться нельзя рассматривать» / Е.И. Карпова, В.Г. Змазова, С.В. Данилова-Скальная, Т.Ю. Попова // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2011. – № 1. – С. 2–11.
- [80] Карпова Е.И. Оптимизация применения лазерных технологий в восстановительной коррекции осложнений контурной инъекционной пластики при деформациях мягких тканей лица: дис... докт. мед. наук: 14.03.11. – М., 2013. – 297 с.
- [81] Zenker S. Liquidimplant® – Full Face. Germany: Electronic version, 2015.
- [82] Zenker S. Clinical Case on Liquidimplant® Cutis and Subcuts – Cheeks and Nasolabial Fold. Germany: Electronic version, 2015.
- [83] Zenker S. Treating wrinkles and volume loss with fillers // *PRIME*. – 2016. – № 5. – С. 24–27.
- [84] Старкова Е.Ю. Новый филлер – новые тенденции // *Облик*. – 2017. – № 2 (19). – С. 32–35.
- [85] Оразов М.Р., Старкова Е.Ю. Новые аспекты аугментации губ филлерами на основе гиалуроновой кислоты // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2017. – № 4. – С. 138–140.
- [86] Оразов М.Р., Старкова Е.Ю. Коррекция возраст-ассоциированных изменений средней трети лица // *Метаморфозы*. – 2017. – № 20. – С. 1–4.
- [87] Оразов М.Р., Старкова Е.Ю. Авторский подход к коррекции возрастных изменений средней трети лица: от истоков к вершинам мастерства // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2018. – № 1. – С. 40–44.
- [88] Белоусов А.Е. Формула тканей лица и ее применение в пластической хирургии // *Эстетическая медицина*. – 2006. – Т. V, № 3. – С. 301–316.
- [89] Ларин В.В. Старение лица: методические рекомендации. – Томск, 1999.
- [90] Дмитриева И.П. Новые алгоритмы ботулинотерапии у пациентов пожилого возраста // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2014. – № 2. – С. 44–51.
- [91] Шелехов С. Интегральный подход к управлению мимикой с помощью ботулинического токсина типа А // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2010. – № 4. – С. 2–9.
- [92] Разумовская Е.А. Картирование верхней трети лица: возможность оптимизации результатов ботулинотерапии // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2015. – № 2. – С. 76–88.
- [93] Разумовская Е.А. Динамический подход к проведению ботулинотерапии в нижней трети лица. Гармония улыбки // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2013. – № 2. – С. 42–50.
- [94] Замтлер Г. Эстетическая коррекция верхней трети лица / пер. с нем. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. 120 с.
- [95] De Maio M., Rzyany B. The male patient in aesthetic practice. Springer 2009.
- [96] Баранник М.И., Белянина Е.О. Ботулинический токсин и мимические морщины верхней трети лица: анализ и коррекция нежелательных эстетических результатов // *Пластическая хирургия и косметология*. – 2010. – № 2. – С. 251–266.
- [97] Юсова Ж.Ю. Инволюционные изменения кожи с учетом типа ее старения // *Научные ведомости Серия медицина Фармация*. – 2012. – № 22 (141). – С. 83–88.
- [98] Радлански Р., Веккер К. Лицо: атлас клинической анатомии / под ред. И. Хрусталева, В. Петришина. – М.: Квинтэссенция, 2014. – 348 с.
- [99] Sandrine Sebban, The STOP Facial Ageing Method™ a rigorous procedure for a flawless medical facelift, *International Journal of Aesthetic and Anti-Ageing Medicine*. PRIME, 2017. May 31; 60(4).
- [100] Bui P., Pons Guiraud A., Lepage C. Benefits of volumetric to facial rejuvenation. Part 2: Dermal fillers, *Ann Chir Plast Esthet* 2017. Oct; 62(5): 550–559.
- [101] Райцева С.С. Дифференцированный подход к выбору иглы или канюли в процедурах инъекционной пластики филлерами на основе гиалуроновой кислоты // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2011. – № 3. – С. 74–78.
- [102] Беут Х., Румянцева Е.Е., Дьяченко Ю.Ю. Новый подход к объемному моделированию средней трети лица // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2012. – № 1. – С. 54–58.
- [103] Павленко О.Ю. Коррекция шечноскуловой области нехирургическим методом // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2010. – № 4. – С. 54–56.
- [104] Карпова Е.И., Губанова Е.И. Объемная пластика подглазничной области // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2010. – № 3. – С. 16–21.
- [105] Инъекционная пластика губ: что нового? / Е.Е. Румянцева, Х. Беут, И. Жосинет, Ю.Ю. Дьяченко // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2012. – № 3. – С. 80–89.