БИОРЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛИЦА С ПОМОЩЬЮ ИНТРАДЕРМАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ ГИБРИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ ГК С ВЫСОКОЙ И НИЗКОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССОЙ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА 30 ПАЦИЕНТАХ

Абаскал Родригес М. (Rodriguez Abascal M.)

хирург общего профиля, эстетическая клиника Abascal

Фернандес Салдана М. (Saldaña Fernández M.)

пластический, реконструктивный, эстетический хирург

Старение – естественный процесс, который вызывается многочисленными внутренними и внешними факторами, влияющими на состояние кожи, и приводит к изменениям на клеточном, тканевом и анатомическом уровнях. Кожа – самый большой и заметный орган организма человека. Поэтому старение кожи представляется главным поводом для беспокойства, ведь внешние признаки возраста – определяющий фактор социального взаимодействия.

Процесс старения кожи обусловлен повреждениями клеток, межклеточного матрикса, уменьшением васкуляризации, атрофией дермы и гиподермы и нарушением функций придатков кожи. Главные причины, вызывающие ряд молекулярных и клеточных изменений, – возраст и наследственность. Однако немаловажную роль играют и другие факторы, например, различные заболевания (кожные или системные), инсоляция, несбалансированное питание или вредные привычки, лекарственные препараты, гормональные нарушения и косметологические процедуры. Поэтому возрастные признаки у разных людей проявляются по-разному. У одних наиболее выражены морщины, нарушения пигментации, атония кожи, а у других – основными изменениями внешнего вида становятся ухудшение текстуры кожи, ее тусклый цвет и грубая поверхность.

Возрастные признаки появляются из-за снижения эластичности кожи и ослабления подкожных тканей, вследствие чего уменьшаются естественные объемы и лицо приобретает печальное и усталое выражение [1].

Из-за стандартов, навязываемых СМИ и общественным мнением, физическая привлекательность, здоровье и молодость приобретают все большее значение. Самое распространенное в настоящее время требование пациентов – достичь омоложения кожи с минимальными рисками и коротким восстановительным периодом – привело к динамичному развитию неинвазивных методов, направленных на достижение желаемого результата.

В настоящее время разработано множество методов омоложения кожи, ссылки на которые можно найти в специальной литературе. Это лазерная шлифовка, фотоомоложение (IPL) [2]; плазмолифтинг (введение плазмы, обогащенной тромбоцитами) [3]; применение различных филлеров на основе коллагена, гиалуроновой кислоты, гидроксиапатита кальция, полимолочной кислоты и поликапролактона [4, 5]; биостимуляция витаминными комплексами или биомиметическими пептидами; использование полидиоксаноновых нитей и т.д.

Особое внимание обращает на себя новый препарат на основе гибридных комплексов, содержащих нативную гиалуроновую кислоту (ГК) с высокой и низкой молекулярной массой, Profhilo®. Известно, что ГК – это полисахарид из группы гликозаминогликанов, в большом количестве естественным образом присутствующий в коже и участвующий

во многих, хорошо изученных процессах восстановления ткани.

Одно из самых важных свойств ГК – высокая гигроскопичность, которая используется в эстетических целях для коррекции объемов. Естественный процесс метаболизма ГК происходит чрезвычайно быстро, поэтому для длительного сохранения достигнутого эффекта она должна быть стабилизирована посредством создания перекрестных связей. Препарат Profhilo® содержит стабильные гибридные комплексы, полученные по запатентованной технологии тепловой обработки ГК с высокой (1100–1400 кДа) и низкой (80–100 кДа) молекулярной массой. ГК с высокой молекулярной массой создает эффект «поддерживающего каркаса» кожи, а ГК с низкой молекулярной массой способствует ее увлажнению и регенерации.

Все это, а также инновационность самого препарата как нового метода, прежде всего облегчающего технику инъекции, побудило нас предпринять исследование степени удовлетворенности пациентов. Настоящее проспективное исследование проводилось для оценки омолаживающего эффекта интрадермальных инъекций (сокращения морщин и уменьшения атрофии кожи), а также выявления возможных осложнений и степени удовлетворенности пациентов.

Материалы и методы

ПАЦИЕНТЫ. Исследование проводилось на 30 женщинах в возрасте от 40 до 68 лет (средний возраст 53,2 года, стандартное отклонение 1,93). Критерии включения и исключения представлены в **табл. 1**. Всем пациенткам, соответствующим критериям и добровольно согласившимся на лечение, было предложено принять участие в данном исследовании. Для этого пациентки должны были приходить на контрольные консультации через 30 и 60 дней после первой процедуры, дать согласие на фотографирование в научных целях и завершить участие в исследовании заполнением анкеты по поводу степени удовлетворенности лечением. Пациенткам также сообщили, что они могут в любой момент выйти из исследования. Таким образом, была сформирована группа из 30 участниц. Был зафиксирован подробный анамнез каждой пациентки, и после детального объяснения хода лечения участницы подписали информированное согласие.

Таблица 1. Критерии включения и исключения

Критерии включения
– Согласие пройти лечение в ходе исследования
– Наличие заметных возрастных признаков
– Готовность приходить на контрольные консультации
Критерии исключения
– Проведение процедур с использованием ГК, ботулотоксина или других препаратов за четыре месяца до исследования
– Наличие полупостоянных или постоянных имплантатов
– Наличие аутоиммунных заболеваний или коллагенопатий
– Прием антикоагулянтов
– Наличие инфекций
– Беременность или лактация

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ. Использовали препарат Profhilo®, содержащий гибридные комплексы ГК, полученные по запатентованной технологии тепловой обработки. Шприц объемом 2 мл содержал 32 мг ГК с высокой молекулярной массой (1100–1400 кДа) и 32 мг ГК с низкой молекулярной массой (80–100 кДа). ГК с низкой молекулярной массой увлажняет глубокие слои дермы и активизирует рецепторы CD44, стимулирующие синтез эндогенной ГК и коллагена. ГК с высокой молекулярной массой встраивается в межклеточный матрикс, создавая «поддерживающий каркас» и повышая таким образом упругость кожи.

Была показана высокая устойчивость гибридных комплексов к действию бычьей тестикулярной гиалуронидазы (ВТН), примерно в восемь раз превышающая устойчивость нативной высокомолекулярной ГК. Благодаря этому эффект сохраняется в течение длительного времени. Кроме того, из-за меньшей экспрессии трансформирующего фактора роста TGFβ отмечается минимальная воспалительная реакция [6].

Для инъекции рекомендуется применять тонкостенные иглы 29G, поскольку, несмотря на высокую концентрацию ГК (32 мг/мл), благодаря низкой вязкости препарат легко вводится и быстро распределяется в ткани.

ТЕХНИКА ВВЕДЕНИЯ

Использовали технику, специально разработанную в лабораториях IBSA для введения данного препарата, – технику биоэстетических точек (БЭТ) [7]. Локализация пяти точек соответствует критериям минимизации рисков и максимальному распределению ГК в ткани, что уменьшает количество точек инъекций и необходимых процедур.

Точки введения показаны на **рис. 1**.

• **Выступ скуловой дуги.** Точка расположена в максимальной проекции скуловой дуги, по крайней мере, на расстоянии 2 см от периорбитальной области.

• **Основание носа.** Точка расположена на пересечении горизонтальной линии, проведенной от кончика носа до нижнего края козелка, и вертикальной линии, проходящей через центр зрачка.

• **Козелок.** Точка расположена на расстоянии 1 см кпереди от нижнего края козелка.

• **Подбородок.** Точка расположена на расстоянии 2,5 см от середины горизонтальной линии, разделяющей область между нижней губой и подбородком на два участка (нижний участок в два раза больше верхнего).

• **Нижнечелюстной угол.** Точка расположена на 1 см выше нижнечелюстного угла.

В каждую точку вводится по 0,2 мл препарата в виде болюсов в глубокий дермальный слой. После инъекции образуется незначительное уплотнение, которое обычно исчезает менее чем за 24 часа по мере распределения препарата в ткани.

В нашем исследовании лечение переносилось хорошо. Поэтому, если у

Определение БЭТ

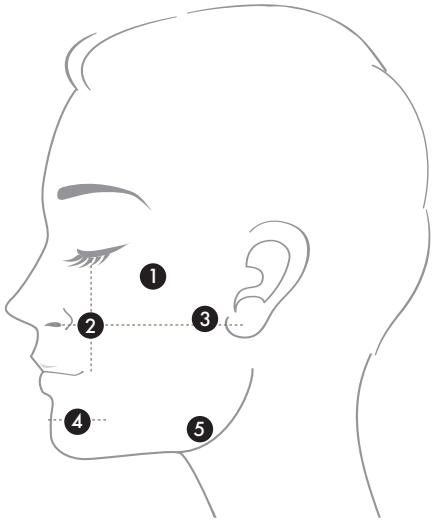
1. Выступ скуловой дуги.
Убедитесь, что точка инъекции располагается на расстоянии 2 см от внешнего уголка глаза.

2. Основание носа
– проведите горизонтальную линию от ноздри до козелка;
– проведите вертикальную линию через центр зрачка;
– точка инъекции расположена на пересечении этих линий.

3. Козелок.
Убедитесь, что точка инъекции расположена на 1 см кпереди от козелка.

4. Подбородок
– проведите вертикальную линию через центр подбородка;
– отступите от верхней точки вертикальной линии одну треть и проведите перпендикулярную линию;
– от точки пересечения двух линий отступите 1,5 см в сторону комиссуры.

5. Нижнечелюстной угол.
Отступите 1 см вверх от нижнечелюстного угла.



Внимание! Указанные точки инъекций должны быть выбраны в соответствии с индивидуальными потребностями и анатомическими особенностями конкретного пациента!

Рис. 1. Техника БЭТ (биоэстетических точек), рекомендованная для введения данного препарата (рисунок предоставлен компанией IBSA)

пациентки не было аллергии на местные обезболивающие препараты, за 20–30 минут до инъекции под окклюзионную пленку наносили только крем EMLA®. Затем область инъекции обрабатывали хлоргексидином. После инъекции выполняли массаж для оптимального распределения препарата в ткани. Очень простая техника инъекции представлена на **рис. 2**.

Протокол состоял из двух процедур. Вторая процедура выполнялась примерно через 30 дней после первой и в отношении техники инъекции была полностью аналогичной. Перед проведением второй процедуры пациентку просили прийти на первую консультацию для оценки результата и заполнить опросник об удовлетворенности.

ПОСТПРОЦЕДУРНЫЙ УХОД

Как и при любой подобной процедуре, мы рекомендовали пациенткам избегать других инвазивных вмешательств в обработанной области и в течение первых 24 ч после воздействия правильно ухаживать за кожей лица. Не требовалось никакого особого ухода, не было необходимости в профилактическом применении антибиотиков.

СУБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА

Пациенток просили оценить степень удовлетворенности результатом по следующим пунктам.

А) Оценить ощущение дискомфорта и/или наличие осложнений по шкале:

0: отсутствие боли, эритемы, отека, экхимозов, инфекции и парестезии;

1: незначительные боль, эритема, отек, экхимоз, инфекция, парестезия;

2: умеренные боль, эритема, отек, экхимоз, парестезия;

3: сильные боль, эритема, отек, экхимозы, парестезия;

4: очень сильные боль, эритема, отек, экхимоз, парестезия.

Б) Эффективность лечения. Пациенток просили определить степень видимого улучшения по шкале от 0 до 100%, которая использовалась и при оценке врачами.

1: Улучшение 0–25%.
2: 26–50%.
3: 51–75%.
4: 76–100%.

Рис. 2. Маркировка БЭТ (А); обработка хлоргексидином (Б); болюсное введение препарата в выступ скуловой дуги (0,2 мл) (В); массаж с увлажняющим кремом для лучшего распределения препарата в ткани (Г)

ОБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА

Для объективной оценки результатов каждую пациентку оценивали два независимых врача. Для оценки клинических улучшений использовали шкалу выраженности морщин (Wrinkle Severity Rating Scale, WSRS), улучшение микрорельефа кожи оценивали по фотографиям.

Оценку выполняли на каждом контрольном визите, через 30 и 60 дней после первой процедуры.

Баллы по шкале в зависимости от процента улучшения распределялись следующим образом:

1: 0–25%;
2: 26–50%;
3: 51–75%;
4: 76–100%.

При оценке учитывали следующие критерии:

а) уменьшение количества и глубины морщин, улучшение состояния атоничной кожи;

б) оценка возможных осложнений: боль, отек, экхимоз, инфекция и парестезия.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Анализ популяции: 30 пациенток, соответствующих критериям включения, с отсутствием критериев исключения.

Эпидемиологический дизайн: полуэкспериментальное исследование с оценкой до и после процедуры, без контрольной группы пациентов. Было выполнено три полуэкспериментальных исследования: первое – для оценки эффективности двух выполненных процедур с помощью субъективной оценки пациентками степени удовлетворенности; два других – для оценки эффективности процедур, проведенных двумя независимыми хирургами.

Полуэкспериментальное исследование проводилось по следующей схеме:

X1 O1 X2 O2

Где:

X1 – первая процедура;
O1 – первое наблюдение;
X2 – вторая процедура;
O2 – второе наблюдение.

Переменная: результат каждой процедуры представляли в виде зависимой переменной.

Субъективная оценка пациентками распределялась по шкале от 1 до 4, где 1 – отсутствие изменения или минимальные изменения по сравнению с исходным состоянием и 4 – максимальная оценка достигнутого результата.

Анализ данных. После каждой процедуры создавали электронную таблицу Excel с анонимными результатами пациенток и оценками. Импорт данных осуществляли с помощью программы StatTransfer®, статистический анализ – с помощью программы Stata 4MP 12.0®.

Среднее изменение после каждой процедуры по сравнению с исходным состоянием анализировали и принимали равным 1.

Это дискретная количественная переменная, принимающая значения 1, 2, 3 или 4, где 1 – минимальное значение (до процедур), 4 – максимальное значение.

Искажающие переменные. Чтобы избежать эффекта искажения из-за какого-либо предыдущего вмешательства, использовали метод ограничения искажающих переменных, учитывающий такие факторы, как критерии исключения.

Результаты

ОСЛОЖНЕНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ. Оценка побочных эффектов и осложнений после всех 60 процедур (по 2 для каждой пациентки) выявила только три случая экхимозов и два эпизода болевых ощущений, которые были классифицированы как незначительные с точки зрения интенсивности и длительности. Не отмечалось эритемы, отека, аллергической реакции или инфекции. Поэтому можно говорить о достаточно низкой частоте (8,33%) и слабой выраженности осложнений (5% экхимозы). Ни в одном случае нежелательные явления никак не повлияли на социальную активность пациенток.

СУБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА. В **табл. 2** представлена оценка с точки зрения эффективности и удовлетворенности на основе степени улучшения и ожиданий, отмеченных самими пациентками на каждом контрольном визите. Необходимо отметить высокую степень удовлетворенности пациенток, которая после второй процедуры в среднем даже улучшилась. Также хотелось бы подчеркнуть, что никто из пациенток не прервал участие в исследовании, что, по нашему мнению, также свидетельствует о высокой степени удовлетворенности результатом.

На **рис. 3** показаны средние значения оценок пациенток и врачей. Средняя оценка пациенток через 30 дней составила 3,27 при стандартном отклонении (SD) 0,28 и через 60 дней – 3,73 при SD равном 0,16.

ОБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА. Объективную оценку выполняли два независимых врача на основе клинических критериев и по фотографиям. Оценивали следующие параметры:

• сокращение морщин по шкале выраженности морщин;

• улучшение микрорельефа кожи, уменьшение атрофии и повышение тургора кожи по фотографии.

Как видно из **рис. 3**, баллы, поставленные специалистами, были также высокие. Средний балл, по оценке первого специалиста, составил 3,27 (SD 0,3) через месяц и 3,5 (SD 0,28) – через два месяца. Средняя оценка, данная вторым специалистом, была равна 3,3 (SD 0,28) через месяц и 3,4 (SD 0,28) через два месяца.

Таблица 2. Степень удовлетворенности пациенток через 30 и 60 дней после первой процедуры

Субъективная оценка, %	Через 30 дней	Через 60 дней
0–25	1	0
26–50	3	0
51–75	13	8
76–100	13	22

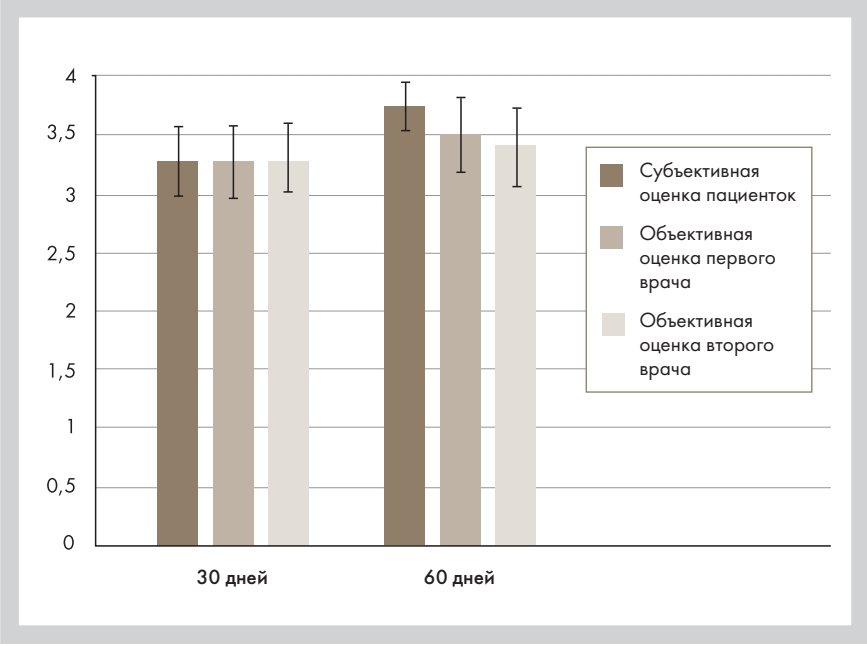


Рис. 3. Средняя оценка пациенток и врачей

Средняя оценка двух специалистов составила 3,285 через месяц и 3,45 через два месяца, что аналогично и даже немного выше оценки пациенток через месяц (3,27) и сравнимо – хотя и немного ниже – с оценкой, данной пациентками через два месяца (3,73).

На **рис. 4** представлены фотографии трех пациенток, сделанные до первой процедуры и на втором контрольном визите, через 60 дней после первой процедуры.

На **рис. 5** изображены круговые диаграммы, демонстрирующие степень удовлетворенности, обозначенную пациентками и врачами через 30 и 60 дней после первой процедуры.

Интересно, что через 30 дней самая высокая оценка пациенток оказалась ниже, чем оценки врача, в то время как через 60 дней оценка врача была несколько ниже оценки пациенток.

Рис. 4. Фотографии трех пациенток, сделанные до первой процедуры (А–В); фотографии тех же пациенток, сделанные через 60 дней после первой процедуры (Г–Е)

Обсуждение

Старение лица – комплексный физиологический процесс, проявляющийся в уменьшении увлажненности кожи и повреждении волокон коллагена и эластина, что приводит к значительному снижению упругости кожи.

Несмотря на имеющиеся исследования, свидетельствующие о потери объемов лица после 30 лет [8], мы полагаем, что большинство пациентов наших клиник обеспокоены главным образом снижением увлажненности, упругости и эластичности кожи.

Рис. 5. Круговые диаграммы, демонстрирующие различные оценки (в процентах) пациенток и врачей через 30 и 60 дней

Многочисленные исследования демонстрируют эффективность и безопасность применения ГК для коррекции объема [9, 10], хотя в настоящее время для этого применяется и большое количество других, особенно инъекционных препаратов [11].

Но нас интересует не восстановление объема, а, скорее, улучшение качества и текстуры кожи, повышение ее увлажненности. На наш взгляд, благодаря исследованиям и появлению новых данных о старении кожи можно более целенаправленно проводить подобные процедуры.

За последние несколько лет усовершенствованы методы стимуляции регенерации кожи и изучены различные препараты [12], такие как гидроксиапатит кальция, полимолочная кислота [13], поликапролактон и обогащенная тромбоцитами плазма [14], а также такие аппаратные методы, как лазерное воздействие, импульсное излучение или радиотерапия [15]. Однако мы заинтересовались новым препаратом, поскольку считаем, что использование ГК с различной молекулярной массой эффективно восстанавливает увлажненность, эластичность и упругость кожи благодаря сочетанию глубокого увлажнения и механической подтяжки. Кроме того, ГК играет важную роль, создавая в межклеточном матриксе физиологические условия, благоприятные для пролиферации, миграции и организации клеток кожи.

Большое преимущество гибридных комплексов заключается в их устойчивости к действию гиалуронидазы, что повышает длительность результата несмотря на использование нативной ГК, как показано в исследовании *in vitro* D'Agostino с соавт. [8]. И хотя опубликованные исследования посвящены биостимулирующему действию ГК [16], в них использовали стабилизированную ГК.

При выборе метода коррекции таких возрастных признаков, как морщины или атония кожи, мы предпочли препарат Profhilo®, поскольку он содержит ГК с высокой и низкой молекулярной массой и благодаря этому не только увлажняет и стимулирует кожу, но и формирует ее «поддерживающий каркас». Поскольку в состав препарата входит нативная ГК, риск воспалительной

реакции сведен к минимуму. Благодаря тепловой обработке препарат обладает высокой устойчивостью к действию гиалуронидазы по сравнению с длинноцепочечной нативной ГК. Препарат вводится с помощью простой техники, которая способствует уменьшению осложнений и позволяет получать хорошие воспроизводимые результаты.

С учетом вышесказанного частота осложнений была исключительно низкой, а несколько возникших нежелательных явлений классифицировались как незначительные. Однако, несмотря на превосходные результаты, необходимо досконально знать свойства используемых в эстетических или косметических целях препаратов, поскольку риск осложнений по-прежнему остается, включая иммунные реакции [17]. И хотя исследование проводилось на небольшой выборке пациенток, низкая частота осложнений позволяет подтвердить безопасность метода БЭТ.

Что касается эффективности процедур, результаты показывают довольно высокую субъективную оценку пациенток. Через 60 дней после первой процедуры более 70% пациенток отметили улучшение более чем на 75%. Необходимо отметить, что на первом контрольном визите через 30 дней после первой процедуры отмечалось меньше различий между степенью удовлетворенности по оценке пациенток и объективной оценкой врачей, выполненной с помощью шкалы выраженности морщин и по фотографиям. Однако через 60 дней степень удовлетворенности пациенток была намного выше, чем оценка врачей.

Несмотря на ограниченность данного исследования с точки зрения длительности и количества участвующих пациенток, решающими факторами, побудившими нас выполнить первичную оценку его эффективности и безопасности, стали новизна препарата и недолгое время его существования на рынке. Надеемся, что очевидность достигнутых результатов будет способствовать дальнейшему, более длительному и, возможно, многоцентровому исследованию.

И в заключение

Инъекционное введение стабильных гибридных комплексов ГК с высокой и низкой молекулярной массой с помощью техники БЭТ улучшает текстуру кожи, уменьшает атонию, смягчает мелкие морщинки и представляет собой эффективный метод с очень низким риском осложнений и высокой степенью удовлетворенности пациентов.

В отношении безопасности необходимо отметить, что все неблагоприятные явления были связаны с техникой введения и не имели никакого отношения к самому препарату. ■

ЛИТЕРАТУРА

[1] *Bains R.D., Thorpe H., Southern S.: Hand aging: patients' opinions. Plast Reconstr Surg. 2006; 117(7): 2212.*

[2] *Alexiades-Armenakas M.R., Dover J.S., Arndt K.A. The spectrum of laser skin resurfacing: nonablative, fractional, and ablative laser resurfacing. J Am Acad Dermatol. 2008; 58(5): 719–737.*

[3] *Man D., Plosker H., Wlnland-Brown J.E. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. Plast Reconstr Surg. 2001 Jan; 107(1): 229–237.*

[4] *Cornejo P., Alcolea J.M., Treiles M.A. Perspectivas en el uso de materiales de relleno inyectables para tejidos blandos, desde nuestra experiencia. 1a Parte. Cir plast. iberolatinoam. 2011; 37(4): 393.*

[5] *Alcolea J.M., Cornejo P., Treiles M.A. Perspectivas en el uso de materiales de relleno inyectables para tejidos blandos, desde nuestra experiencia. 2a Parte. Cir plast. iberolatinoam. 2012; 38(1): 83.*

[6] *D'Agostino A., Stellavato A., Busico T. In vitro analysis of the effects on wound healing of high- and low-molecular weight chains of hyaluronan and their hybrid HHA/ L-HA complexes. BCM Cell Biology. (2015)16; 19.*

[7] *Schiraldi Ch., Beatini A. Profhllo®; A new HA'for bioremodeling skin laxity. Prime Journal. 2015 Mar: 56–57.*

[8] *Donofrio L., Weinkle S. The third dimension in facial rejuvenation: a review. J Cosmet Dermatol. 2006; 5(4): 277–283.*

[9] *Lupo M.P., Smith S.R., Thomas J.A. Effectiveness of Juvederm Ultra Plus Dermal Filler in the Treatment of Severe Nasolabial Folds. Plast. Reconstr. Surg 2008; 121: 289.*

[10] *Narins R., Brandt F., Leyden J. A randomized, double-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Restylane versus Zyplast for the correction of nasolabial folds. Dermatologic surgery 2003; 29(6): 588–595.*

[11] *Fagien S., Klein A.W. A brief overview and history of temporary fillers: evolution, advantages, and limitations. Plast Reconstr Surg. 2007; 120(6 Suppl): 8S–16S.*

[12] *Beer K., Beer J. Overview of facial aging. Facial Plast Surg 2009 Dec; 25(5); 281–284.*

[13] *Lacombe V. Sculptra: a stimulatory filler. Facial Plast Surg 2009 May; 25(2): 95–99.*

[14] *Sclafini A.P. Applications of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery. Facial Plast Surg 2009 Nov; 25(4): 270–276.*

[15] *Hodgkinson D.J. Clinical applications of radiofrequency: nonsurgical skin tightening (thermage). Clin Plast Surg 2009 Apr: 36(2); 261–268, viii.*

[16] *Di Pietro A. Facial wrinkles correction and skin rejuvenation (biostimulation) by auto-cross-linked hyaluronic acid. J Plastic Dermatology 2007; 3: 2.*

[17] *Alijotas-Reig J., Garcia-Gimenez V. Delayed immunemediated adverse effects related to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers: clinical findings, longterm follow-up and review of the literature. J EurAcad Dermatol Venereol. 2008; 22(2): 150.*