

## ОТСРОЧЕННЫЕ ГРАНУЛЕМЫ КОЖИ У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННОГО ТКАНЕВОГО НАПОЛНИТЕЛЯ НА ОСНОВЕ ПОЛИМОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<sup>1</sup>Первых С.Л., <sup>2</sup>Карпова Е.И.

<sup>1</sup>ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Клиника ДокМед, Москва e-mail: svetlanapervykh@yandex.ru;

<sup>2</sup>ДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Клиника Данищука, Москва

Целями работы являются описание клинического случая с использованием объективных патоморфологического и ультразвукового методов исследования и определение характерных признаков развития гранулем после введения инъекционных тканевых наполнителей на основе полимолочной кислоты для поиска потенциальных терапевтических подходов к лечению данного осложнения с учетом выявленных специфических особенностей и закономерностей развития данного осложнения. При подготовке материала были использованы данные объективного осмотра; ультразвуковой диагностики; патоморфологического, с использованием рутинных красителей, исследования биоматериала, полученного в результате панч-биопсии кожи пациента, после проведения эстетических манипуляций с введением инъекционного тканевого наполнителя на основе полимолочной кислоты, применяемого для коррекции возрастных изменений кожи. Отсроченные осложнения в виде появления локальных дермальных гранулем после проведения эстетических манипуляций с использованием инъекционных тканевых наполнителей необходимо дифференцировать между гранулематозными и негранулематозными образованиями в месте проведенных эстетических манипуляций, так как они подразумевают совершенно разные типы и способы терапии, а также обладают отличающимися прогностическими характеристиками, что обуславливает необходимость более тщательного отбора пациентов при планировании проведения таких эстетических манипуляций. Применение инъекционных тканевых наполнителей, состоящих из вариантов энантиомеров полимолочной кислоты, может привести к развитию отсроченных осложнений в виде гранулем кожи, дифференциальная диагностика которых неинвазивными методами остается затруднительным и многоступенчатым процессом.

Ключевые слова: гранулема, инъекционные тканевые наполнители, филлеры, осложнения.

## DELAYED SKIN GRANULOMAS IN THE PATIENT AFTER INJECTION OF AN INJECTABLE TISSUE FILLER BASED ON POLYLACTIC ACID: A CLINICAL CASE

<sup>1</sup>Pervykh S.L., <sup>2</sup>Karpova E.I.

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of the Russian National Research University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of the Russian Federation, DocMed Clinic, Moscow e-mail: svetlanapervykh@yandex.ru;

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Medical Education named after N.I. Pirogov, Danishchuk Clinic, Moscow

The aim of the work is to describe a clinical case using objective pathomorphological and ultrasound examination methods and to determine the characteristic signs of granuloma development after injection of tissue fillers based on polylactic acid to search for potential therapeutic approaches to the treatment of this complication, taking into account the identified specific features and patterns of development of this complication. During the preparation of the material, data from objective examination; ultrasound diagnostics; pathomorphological, using routine dyes, examination of the biomaterial obtained as a result of a punch biopsy of the patient's skin, after aesthetic manipulations with the introduction of an injectable tissue filler based on polylactic acid, used to correct age-related skin changes) were used. Delayed complications in the form of the appearance of local dermal granulomas after aesthetic manipulations using injectable tissue fillers must be differentiated between granulomatous and non-granulomatous formations at the site of aesthetic manipulations, since they imply completely different types and methods of therapy, and also have different prognostic characteristics, which implies the need for more careful selection patients when planning such aesthetic manipulations. The use of injectable tissue fillers consisting of variants of polylactic acid enantiomers can lead to the development of delayed complications in the form of skin granulomas, the differential diagnosis of which by noninvasive methods remains a difficult and multistage process.

Keywords: granuloma, injectable tissue fillers, fillers, complications.

Развитие отсроченных осложнений на введение инъекционных тканевых наполнителей в эстетической медицине остается на данный момент актуальным и дискуссионным вопросом. Преимущественно это связано с недостаточным количеством публикаций с высокой степенью доказательности и данных о частоте возникновения, причинах и точных механизмах их формирования. Данные литературных источников крайне разнятся и демонстрируют широкий разброс значений, характеризующий частоту встречаемости данного нежелательного процесса. Ожидается, что мировой рынок эстетических наполнителей достигнет 3,48 млрд долларов США в 2024 году и вырастет в среднем на 6,5%, достигнет 4,77 млрд долларов США к 2029 году, превалируя в перечне инвазивных манипуляций в эстетической медицине [1]. Закономерно, что с увеличением объема проводимых инъекций возрастает и число нежелательных явлений и осложнений, как остро возникающих, так и развивающихся спустя определенный период. Отсроченные осложнения развиваются позднее 4 недель после введения дермального инъекционного тканевого наполнителя и представлены такими осложнениями, как образование узелков в местах введения инъекционных наполнителей различной химической природы, гранулем, инфекций кожи и мягких тканей [2].

Осложнения в виде появления локальных дермальных образований после проведения эстетических манипуляций с использованием инъекционных тканевых наполнителей необходимо дифференцировать между гранулематозными и негранулематозными образованиями в месте проведенных эстетических манипуляций, так как они требуют совершенно разного подхода (не только терапевтического), а также обладают иными прогностическими характеристиками [3].

### **Цель исследования**

Целью работы является описание клинического случая с определением характерных признаков развития гранулем с использованием морфологических и ультразвуковых исследований после введения инъекционных тканевых наполнителей на основе полимолочной кислоты.

### **Материалы и методы исследования**

При подготовке материала были использованы данные объективного осмотра, ультразвуковой диагностики (аппарат для УЗИ Canon Aplio i800, Canon, Япония, высокочастотный датчик: i24LX8 с частотным диапазоном 8,8–24,0 МГц), патоморфологического исследования (лаборатория UNIM, Россия) с использованием рутинных красителей и морфологической оценки результата панч-биопсии (DERMO PUNCH®, производитель SteryLab, Италия) кожи пациента. Пациентка женского пола, 27 лет, обратилась в клинику Данищука с жалобами на наличие подкожных образований, причиняющих высокую эстетическую неудовлетворенность своим внешним видом,

возвышающихся над уровнем кожи, после проведения эстетических манипуляций с введением инъекционного тканевого наполнителя на основе полимолочной кислоты (наполнитель Gana V, состав лиофилизата: поли-L-молочная кислота (210 мг), карбоксиметилцеллюлоза и D-маннитол, производитель Gana, Южная Корея, применяется для коррекции возрастных изменений кожи).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Гранулема инородного тела на введение инъекционного тканевого наполнителя на основе полимолочной кислоты является ярким примером отсроченного осложнения. Достоверно не известны причины, по которым физиологическая реакция на инородное тело, являющаяся в случае использования в эстетической медицине желаемой, переходит от нормотипичной и отграниченной к хроническому воспалительному процессу, проявляющемуся в виде образования узелков [4].

На образование гранулем влияют такие факторы, как: химический состав инъекционного тканевого наполнителя, объем инъекции, примеси, присутствующие в наполнителях, физические свойства наполнителей, соблюдение протокола и слоя введения [5].

В работе представлен случай множественных пальпируемых гранулематозных образований в области лица и шеи через 8 месяцев после введения инъекционного тканевого наполнителя на основе полимолочной кислоты у пациентки 27 лет, которой была выполнены эстетические манипуляции с целью устранения морщин «кольца Венеры» в области шеи и уплотнения кожи в нижней трети лица. Диагноз был подтвержден в результате патоморфологического исследования. Этот отчет о клиническом случае соответствует принципам Хельсинкской декларации, и от пациентки было получено письменное информированное согласие.

### **Клинический случай**

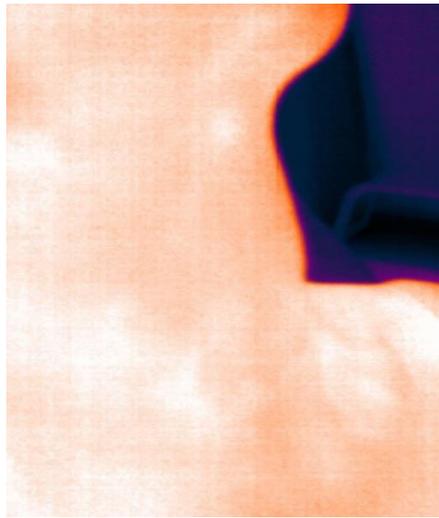
Пациентка 27 лет обратилась в клинику Данищука с жалобами на медленно прогрессирующие в объеме подкожные образования в области шеи (рис. 1) и нижней трети лица спустя 8 месяцев после введения в эти зоны инъекционного тканевого наполнителя на основе полимолочной кислоты.



*Рис. 1. Множественные образования в области шеи*

Из анамнеза: при клиническом осмотре и сборе анамнеза установлено наличие множества силиконовых имплантов (ягодичных, грудных, икроножных), а также проведенных хирургических вмешательств с 2016 по 2023 гг., предшествующих проведению эстетических процедур в области лица и шеи: ринопластика, коррекция положения нижних ребер, антропометрическая дистракция голеней, маммопластика, глютенопластика, круропластика. Пациентка отрицала какие-либо известные ей аллергические реакции, боли, кровотечения, предшествующие травмы в областях появления беспокоящих образований. Пациентка отмечала исключительно жалобы на эстетический вид области расположения образований, отсутствие болей или дискомфорта.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, температура нормальная. При осмотре кожные покровы были чистыми, физиологической окраски. В области шеи и нижней трети лица имелись множественные локальные подкожные образования размером от 0,2x0,2 до 0,4x2,0 см, кожные покровы над образованиями не изменены. При пальпации области шеи и нижней трети лица определяются множественные плотные образования, безболезненные при пальпации, симптом флюктуации отрицательный. При цветном тепловизионном исследовании камерой-тепловизором Hti-Xintai обнаружено изменение статического распределения температуры кожи в областях фиксируемых образований (рис. 2). Отмечаются нарушение поверхностного распределения температуры кожи, обусловленное состоянием подкожных сосудов, мышц, жировой прослойки, появление участков более низкой температуры в проекции расположения образований.



*Рис. 2. Тепловизионное изображение области шеи, субментальной зоны: светлые участки в проекции множественных образований кожи*

Результаты перечисленных исследований: общий анализ крови, обычные биохимические анализы (креатинин, АЛТ, АСТ, уровень сахара в крови натощак), скорость оседания эритроцитов, гормоны щитовидной железы (FT3, FT4, ТТГ) и электролиты (Na, K, Ca, Cl, P) – были в норме. Однако у пациентки был зафиксирован высокий уровень свободного (непрямого) билирубина (20,1 мкмоль/л) без изменения цвета (пожелтения) кожных покровов, глазной склеры и слизистых оболочек полости рта. Консультация терапевта подтвердила наличие у пациентки синдрома Жильбера.

Ультразвуковое исследование показало наличие множественных гипоэхогенных участков овальной формы, размерами 0,4–2,0 см с размытыми, нечеткими границами и с небольшими гиперэхогенными областями внутри образований, без жидкостного компонента (рис. 3).

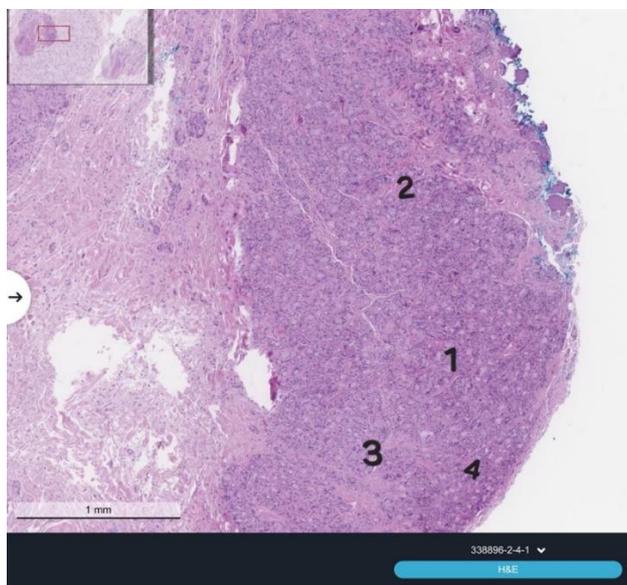


*Рис. 3. Результат ультразвукового исследования образований кожи области шеи:*

- 1) множественные гипозоногенные участки овальной формы;*
- 2) гиперэхогенные области внутри образований, без жидкостного компонента*

С учетом данных анамнеза, клинической картины, данных УЗИ поставлен предварительный диагноз «гранулемы инородного тела кожи нижней трети лица и шеи». Пациентке было предложено консервативное лечение 1,0 мл раствора бетаметазона дипропионата внутриочагово по 0,10–0,15 мл в каждое образование однократно. Была также назначена консультация челюстно-лицевого хирурга. Однако от проведения консервативной терапии пациентка отказалась, принято решение о хирургическом иссечении наиболее крупных и обуславливающих эстетические жалобы образований. Образования кожи области шеи удалены хирургическим иссечением с наложением швов, материал передан на гистологическое исследование.

Патологоанатомическое исследование с окрашиванием рутинными красителями гематоксилином и эозином выявило реакцию гигантских клеток на инородное тело, часть из которых претерпела преобразование в многоядерные клетки Пирогова–Лангханса, скопление макрофагов и дифференцированных лимфоцитов, а также плазматические клетки, мононуклеары и эозинофилы (рис. 4).



*Рис. 4. Патоморфологическое исследование образований кожи области шеи*

*Микропрепарат операционного биоптата кожи.*

*Окраска гематоксилин и эозин, увеличение 10x40*

- (1) – гигантские клетки инородного тела, (2) – многоядерные клетки Пирогова–Лангханса, (3) – скопление макрофагов, (4) – лимфоциты*

Окончательный диагноз «гранулемы инородного тела кожи нижней трети лица и шеи» (L92.3) установлен на основании анамнеза, клинической картины, данных ультразвукового и гистологического исследований. При постановке диагноза данные образования необходимо дифференцировать с гранулемами при таких заболеваниях, как туберкулез, саркоидоз кожи, сифилис, а также с неинфекционными узелками и злокачественными новообразованиями [6]. Следует также учесть возможность появления образований вследствие нарушения техники подготовки инъекционного тканевого наполнителя, протокола введения со стороны врача-косметолога, что может привести к неравномерному распределению препарата в тканях и формированию зон его скопления. Полученные данные УЗИ и патоморфологического исследования позволяют провести дифференциальную диагностику с перечисленными состояниями и верифицировать диагноз.

Точно выявленных и подтвержденных механизмов, приводящих к переходу нормальной и запрограммированной физиологической реакции на инъецируемый тканевой наполнитель на основе полимолочной кислоты, на данный момент нет, и формирование гранулематозной реакции остается малопрогнозируемым и не до конца изученным процессом [7]. Однако обращает на себя внимание отягощенный анамнез пациентки в представленном случае (многократные оперативные вмешательства, наличие множественных силиконовых имплантов, синдром Жильбера), не учтенный врачом-косметологом до проведения эстетических процедур с использованием инъекционного тканевого наполнителя на основе полимолочной кислоты. Данные некоторых публикаций свидетельствуют о возрастающем риске отсроченных нежелательных явлений и осложнений в ответ на использование небiodeградируемых имплантов и при повторяющихся оперативных вмешательствах с коротким периодом их последовательного выполнения [8, 9]. Таким образом, отягощенный анамнез может формировать патологические реакции со стороны иммунной системы в ответ на введение тканевых наполнителей на основе молочной кислоты. Для профилактики инициации и формирования локального гранулематозного процесса в местах использования наполнителей на основе энантиомеров полимолочной кислоты следует тщательным образом оценивать данные анамнеза у потенциальных кандидатов для проведения эстетических инъекционных процедур.

### **Заключение**

Для понимания рисков, механизмов возникновения отсроченных нежелательных явлений и осложнений в случае применения инъекционных тканевых наполнителей на основе полимолочной кислоты необходимы дальнейшие систематические исследования, контролируемые клинические испытания с целью формирования научно обоснованных рекомендаций по лечению и коррекции данных состояний. Представленный случай

демонстрирует, что диагностика осложнений в эстетической медицине остается многоступенчатым процессом, требует привлечения специалистов и ресурсов из других областей медицины, таких как ультразвуковая диагностика, терапия, патоморфология, и поиска новых терапевтических подходов при поздних и отсроченных осложнениях после инъекции тканевых наполнителей на основе полимолочной кислоты.

*Авторы благодарят пациентку за разрешение на публикацию личной информации, а также профессора Лелюка Владимира Геннадьевича за предоставленные результаты и фотоизображения ультразвукового исследования. Сообщается также об отсутствии конфликтов интересов у авторов.*

### Список литературы

1. Aesthetic Fillers Market Size & Share Analysis - Growth Trends & Forecasts (2024-2029) // Mordor Intelligence industry reports. 2024. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/aesthetic-filler-market> (дата обращения 20.07.2024).
2. Daniel Beauvais, Elie M. Ferneini. Complications and Litigation Associated With Injectable Facial Fillers: A Cross-Sectional Study // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2020. Vol. 78, Is. 1, P. 133-140. DOI: 10.1016/j.joms.2019.08.003.
3. Кручинская М.Г., Мантурова Н.Е. Осложнения в эстетической медицине и методы коррекции // Физиотерапевт. 2019. № 6. С. 49-53. DOI: 10.33920/med-14-1905-08.
4. Gottfried Lemperle, Nelly Gauthier-Hazan, Marianne Wolters, Marita Eisemann-Klein, Ute Zimmermann, David M Duffy. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 1. Possible causes // Case Reports Plastic Reconstructive Surgery. 2009. Vol. 6, P. 1842-1863. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31818236d7.
5. Renato Assis Machado, Lilianny Querino Rocha de Oliveira, Hercílio Martelli-Júnior, Fábio Ramoa Pires, Janaína Badin Carvas, Victor Edson Rogerio, Viviane de Azevedo Rabelo and Ricardo D Coletta. Adverse reactions to the injection of face and neck aesthetic filling materials: a systematic review // Oral Medicine and Pathology Cir Bucal. 2023. Vol. 28, Is. 3, P. 278-284. DOI: 10.4317/medoral.25713.
6. Сорокина Е.В., Владимирова Е.В., Ахматова Н.К., Маркова Ю.А. Дифференциальная диагностика гранулематозных дерматозов без доказанной роли инфекционного агента // Клиническая дерматология и венерология. 2021. Т. 20, № 6. С. 19-29. DOI: 10.17116/klinderma20212006119.

7. Ali Modarressi, Christophe Nizet, Tommaso Lombardi. Granulomas and nongranulomatous nodules after filler injection: Different complications require different treatments // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2020. Vol. 73, Is. 11, P. 2010-2015. DOI: 10.1016/j.bjps.2020.08.012.
8. Jaume Alijotas-Reig, Victor Garcia-Gimenez, Miquel Vilardell-Tarres. Late-onset immune-mediated adverse effects after poly-L-lactic acid injection in non-HIV patients: clinical findings and long-term follow-up // *Dermatology*. 2009. Vol. 219, Is. 4. P. 303-308. DOI: 10.1159/000243804.
9. Hongfan Ding, Shiyi Li, Qiang Fu, Guiwen Zhou, Yichen Wang, Can Zheng, Qian Wu, Ruiqi Bai, Xia X, Minliang Chen. Facial cosmetic injection: A bibliometric analysis of research status and hotspots // *Journal Cosmetic Dermatology*. 2023. Vol. 23, Is. 3. P. 746-757. DOI: 10.1111/jocd.16071.