

Формирование гранулем после введения дермального наполнителя на основе поликапролактона (клинический случай)

Е. В. Иконникова, Л. С. Круглова

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

РЕЗЮМЕ

Представлен случай клинического наблюдения пациента с гранулематозной реакцией, развившейся в области обеих носослезных борозд после введения филлера на основе поликапролактона (PCL). PCL применяется в косметологии в качестве наполнителя и стимулятора синтеза коллагена. Он является биосовместимым и биоразлагаемым полимером, имеет подтвержденный профиль безопасности. Однако, как и при введении других видов филлеров, в ряде случаев он способен вызвать гранулематозную реакцию разной степени выраженности. Клиническое наблюдение этого случая представляет интерес для практикующих дерматологов, косметологов и пластических хирургов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гранулема; филлеры; поликапролактон; осложнения; полуперманентные наполнители.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Granuloma formation after injection of polycaprolactone dermal filler (case report)

E. V. Ikonnikova, L. S. Kruglova

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

A case of clinical observation of a patient with a granulomatous reaction developing in the region of both nasolacrimal grooves after the injection of a filler based on polycaprolactone (PCL) is presented. PCL is used in cosmetology as a filler and collagen synthesis stimulator. It is a biocompatible and biodegradable polymer with a proven safety profile. However, as with the introduction of other types of fillers, in some cases it can cause a granulomatous reaction of varying severity. The clinical observation of this case is of interest to practicing dermatologists, cosmetologists and plastic surgeons.

KEY WORDS: granuloma; fillers; polycaprolactone; complications; semi-permanent fillers.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Наполнитель на основе поликапролактона (PCL) применяется в современной косметологии для коррекции объемов и морщин лица, а также как стимулятор синтеза коллагена. Он состоит из микросфер PCL, суспендированных в водном геле карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) [1], что позволяет обеспечить немедленный эффект коррекции объемов и морщин. Но поскольку гель КМЦ резорбируется макрофагами в первые 6–8 недель после введения препарата, он является временным. Отсроченный эффект коррекции создается постепенно, вследствие возникновения неоколлагенеза, стимулируемого микросферами PCL. Это процесс приводит к долгосрочной эстетической коррекции [2].

Микросферы PCL имеют размер 25–50 мкм, что предотвращает их фагоцитоз [3]. В процессе деградации PCL распадается на нетоксичные, биорезорбируемые производные, которые со временем полностью метаболизируются до CO₂ и H₂O и выводятся из организма. Общее время биорезорбции наполнителя зависит от длины цепи PCL-полимера, в связи с чем оно может составлять от года до 4 лет [4–6].

Формирование неоколлагенеза вокруг микросфер PCL было продемонстрировано с помощью гистологического и гистохимического анализа биоптатов кожи

животных [2]. Было показано, что не только размер [7], но и форма микросфер способны сильно влиять на реакцию тканей [8]. Микросферы PCL имеют сферическую форму с гладкой поверхностью, характеристики которых являются оптимальными для минимизации воспалительной реакции [9]. Эта особенность микросфер также способствует их равномерному распределению в ткани и оптимальному формированию коллагеновой сети и эффективному взаимодействию с клеточной средой [1].

Имплантат также создает длительное механическое воздействие, что приводит к растяжению ЭЦМ и фибробластов, которые в ответ вырабатывают коллаген. Взаимодействия «клетка – экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ)», «клетка – клетка» и «клетка – ЭЦМ-наполнитель» достаточно сложны и осуществляются через множество сенсоров и эффекторов с помощью различных сигнальных путей. [10, 11]. Данный клеточный процесс, известный как механотрансдукция, преобразует механические силы во внутриклеточные сигналы и биологические реакции. Внешнее воздействие передается через ЭЦМ (коллаген, ламинин, фибронектин), который связан с цитоскелетом клеток [12]. Данный процесс, по мнению ряда авторов, можно рассматривать как основной фактор, обуславливающий механизм действия PCL-наполнителя [1].

Препараты на основе PCL имеют высокий профиль безопасности и одобрены к применению Управлением по санитарному контролю за продуктами и медикаментами Министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) [4].

Среди побочных эффектов и осложнений применения PCL встречаются такие неспецифические реакции, как появление отеков и экхимозов [13, 14]. Редкими осложнениями считается появление узелков, формирование гранулем и возникновение ксантелазмоподобной реакции [1].

Клинический случай

Пациентка, 36 лет, обратилась в отделение дерматологии и косметологии АО «Институт пластической хирургии и косметологии» с жалобами на болезненность, уплотнение и изменение цвета кожи в проекции обеих носослезных борозд.

Анамнез: год назад с целью коррекции носослезных борозд было проведено введение наполнителя на основе PCL. Объем неизвестен. Через 6 месяцев пациентка стала отмечать возникновение симметричных стойких отеков в местах введения наполнителя, которые постепенно становились все более плотными. Также стали появляться болезненность очагов и изменение цвета кожи над ними в сторону потемнения. При обращении к врачу, проводившему процедуру, было проведено однократное введение гиалуронидазы в область локализации наполнителя без эффекта.

Объективно: в проекции обеих носослезных борозд визуализируются симметричные отеки и очаги пигментации коричневого цвета, соответствующие их границам (рис. 1, 2). При пальпации отмечаются участки выраженного уплотнения с четкими границами, умеренно болезненные, не спаянные с окружающими тканями. УЗИ данной области выявило наличие гипоехогенных симметричных неоднородных образований округлой формы размером 18 × 10 и 16 × 7 мм, также отмечалась умеренная отечность тканей без патологического усиления кровотока.

С учетом анамнеза, осмотра и данных УЗИ пациентке была рекомендована и проведена оперативная терапия (нижняя блефаропластика с резекцией очагов уплотнения и последующим гистологическим исследованием образцов ткани) (рис. 3).

На основании заключения гистологического исследования (гранулема рассасывания инородного тела) был выставлен итоговый диагноз «L92.3. Гранулема кожи и подкожной клетчатки, вызванная инородным телом; T81.8. Другие осложнения процедур, не классифицированные в других рубриках».

Обсуждение

Хотя наполнители PCL обладают высоким профилем безопасности, их применение может быть связано с риском возникновения осложнений, возникающих как в раннем, так и в отсроченном периоде. В связи с растущей популярностью применения полуперманентных



Рисунок 1. Пациентка на первичном приеме. Стрелками обозначены области отека и уплотнения в проекции обеих носослезных борозд.



Рисунок 2. Пациентка на первичном приеме. Гиперпигментация в проекции участков отека и уплотнения.

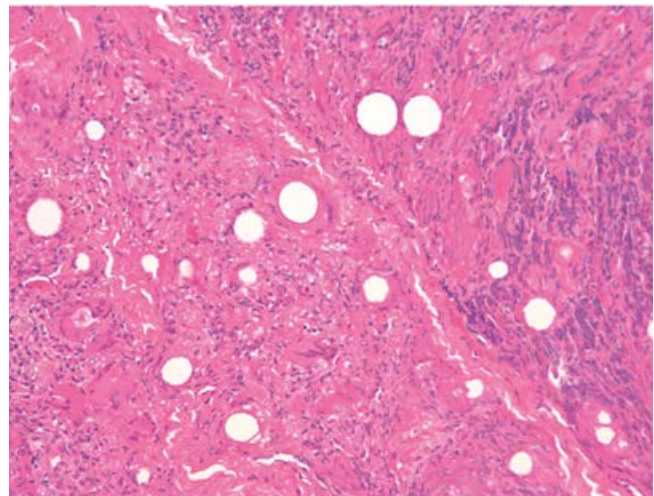


Рисунок 3. Гистология образца ткани (гематоксилин-эозин, ув. 200×): фрагменты фиброзно-жировой и грануляционной ткани с выраженной лимфомакрофагальной инфильтрацией и гигантскими многоядерными клетками инородных тел, с рассеянными, равномерно круглыми вакуолями.

наполнителей в косметологической практике (в том числе на основе PCL) врачи должны быть осведомлены о факторах риска, связанных с особенностью применения препарата для избежания побочных эффектов.

Использование стимулятора синтеза коллагена на основе PCL должно соответствовать строгим правилам и общим рекомендациям, охватывающим различные этапы процедуры.

Нельзя забывать, что, согласно экспертным рекомендациям и консенсусам [1, 4], следует избегать введения полуперманентных наполнителей в регион глабеллы, периорбитальной области и губ, а также избегать гиперкоррекции при применении в разрешенных областях в связи с высоким риском возникновения побочных эффектов, в частности формирования узелков и гранулем.

Узелки не следует путать с гранулемами. Узелки не имеют воспалительного характера, не увеличиваются в размерах и в большинстве случаев склонны к спонтанному рассасыванию. Чаще они имеют форму горошины, отличаются плотностью, локализируются в местах инъекций, преимущественно в областях с тонкой кожей или при поверхностном введении [15]. Терапевтический подход зависит от времени их возникновения. Рекомендуется выжидательная тактика, особенно если узелки не визуализируются, а обнаруживаются только при пальпации [16].

При необходимости коррекции узелков в раннем постпроцедурном периоде (4–5 недель) рекомендуется проведение их интенсивного массажа с предварительной инфильтрацией данной зоны физиологическим раствором или проводится их субцизия. При более позднем начале формирования узелков или в случае отсутствия реакции на массаж допускается внутриочаговое введение триамцинолона в концентрации 20 мг/мл с интервалом между инъекциями не менее 2 недель. Лечение следует проводить до полной редукции узелков [1].

Гранулемы являются следствием хронической воспалительной реакции в области введения наполнителя. Характеризуются поздним началом (в среднем возникают в сроки от 6 до 24 месяцев после инъекции), не склонны к самостоятельному рассасыванию и способны персистировать годами. Со временем они могут увеличиваться в размерах и часто сопровождаются изменением цвета кожи (от застойно-цианотичного до коричневого, в ряде случаев возникает депигментация). Гистологически гранулемы представляют собой реакцию на инородное тело [17].

Их лечение основано на внутриочаговом введении кортикостероидов как в моновиде, так и в комбинации с 5-фторурацилом. Также назначаются пероральные кортикостероиды, особенно при рецидивирующей гранулеме [15]. При устойчивости к терапевтическому лечению, а также в зависимости от зоны локализации гранулем и с учетом рисков их удаления (возникновение постоперационных рубцов и втяжений кожи), может применяться хирургическая тактика.

Заключение

В представленном клиническом случае обращает на себя внимание неверная техника введения наполнителя – в область носослезной борозды, что на фоне

изменения иммунореактивного статуса пациентки в конечном итоге привело к формированию гранулем.

Поэтому для получения максимального результата эстетической коррекции и одновременной профилактики возникновения подобных осложнений практикующим специалистам необходимо строго соблюдать рекомендуемые техники введения препаратов на основе РСЛ и тщательно оценивать риски при планировании коррекции.

Список литературы / References

1. Christen MO, Vercesi F. Polycaprolactone: or how a well-known and futuristic polymer has become an innovative collagen-stimulator in esthetics. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2020; 13: 31–48. DOI: 10.2147/CCID.S229054.
2. Kim JA, Van Abel D. Neocollagenesis in human tissue injected with a polycaprolactone-based dermal filler. *Cosmet Laser Ther*. 2015; 17 (2): 99–101. DOI: 10.3109/14764172.2014.968586.
3. Morhenn VB, Lemperle G, Gallo RL. Phagocytosis of different particulate dermal filler substances by human macrophages and skin cells. *Dermatol Surg*. 2002; 28: 484–490. DOI: 10.1046/j.1524-4725.2002.01273.x.
4. de Melo F, Nicolau P, Piovano L, et al. Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone based collagen stimulator (Eliansé®). *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2017; 10: 431–440. DOI: 10.2147/CCID.S145195.
5. Carruthers J, Carruthers A, Humphrey S. Introduction to fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2015; 136 (5): 120–131. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001770.
6. Grizalas K. Preliminary results in using a new dermal filler based on poly-caprolactone. *Eur J Aesthetic Med Dermatol*. 2011; 1 (1): 22–26.
7. Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesthetic Plast Surg*. 2020; 44 (4): 1348–1360. DOI: 10.1007/s00266-020-01827-7.
8. Laeschke K. Biocompatibility of microparticles into soft tissue fillers. *Semin Cutan Med Surg*. 2004; 23 (4): 214–217. DOI: 10.1016/j.sder.2004.09.005.
9. Matlaga BF, Yasenchak LP, Salthouse TN. Tissue response to implanted polymers: the significance of sample shape. *J Biomed Mater Res*. 1976; 10 (3): 391–397. DOI: 10.1002/(ISSN)1097-4636.
10. Wang F, Garza LA, Kang S, et al. 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): 155–163. DOI: 10.1001/archderm.143.2.155.
11. Bachir A, Horwitz AR, Nelson WJ, Bianchini JM. Actin-based adhesion modules mediate cell interactions with the extracellular matrix and neighboring cells. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017; 9 (7): a023234. DOI: 10.1101/cshperspect.a023234.
12. Ohashi K, Fujiwara S, Mizuno K. Roles of the cytoskeleton, cell adhesion and rho signalling in mechanosensing and mechanotransduction. *J Biochem*. 2017; 161 (3): 245–254. DOI: 10.1093/jb/mvw082.
13. Moers-Carpi MM, Sherwood S. Polycaprolactone for the correction of nasolabial folds: a 24-month, prospective, randomized, controlled clinical trial. *Dermatol Surg*. 2013; 39 (1): 457–463. DOI: 10.1111/dsu.12054.
14. Kim J. Changes in dermal thickness in biopsy study of histologic findings after a single injection of polycaprolactone-based filler into the dermis. *Aesthet Surg J*. 2019; 39 (12): 484–494. DOI: 10.1093/asj/sjz050.
15. Lemperle G, Duffy DM. Treatment options for dermal filler complications. *Aesthet Surg J*. 2006; 26 (3): 356–364. DOI: 10.1016/j.asj.2006.04.002.
16. Redaelli A, Rzany B, Eve L, et al. European expert recommendations on the use of injectable poly-L-lactic acid for facial rejuvenation. *J Drugs Dermatol*. 2014; 13 (9): 1057–1066.
17. Lee JM, Kim YJ. Foreign body granulomas after the use of dermal fillers: pathophysiology, clinical appearance, histologic features, and treatment. *Arch Plast Surg*. 2015; 42: 232–239. DOI: 10.5999/aps.2015.42.2.232.

Статья поступила / Received 24.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторах

Иконникова Евгения Владимировна, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: evikonnikova@bk.ru. ORCID: 0000-0002-8813-9132

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, проректор по учебной работе¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента России, Москва

Автор для переписки: Иконникова Евгения Владимировна. E-mail: evikonnikova@bk.ru.

Для цитирования: Иконникова Е.В., Круглова Л.С. Формирование гранулем после введения дермального наполнителя на основе поликапролактона (клинический случай). *Медицинский алфавит*. 2021; (9): 94–96. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-94-96>

About authors

Ikonnikova Evgeniya V., associate prof. at Dermatovenereology and Cosmetology Dept. E-mail: evikonnikova@bk.ru. ORCID: 0000-0002-8813-9132

Kruglova Larisa S., DM Sci, prof., head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology, vice-rector for Academic Affairs¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Ikonnikova Evgeniya V. E-mail: evikonnikova@bk.ru

For citation: Ikonnikova E.V., Kruglova L.S. Granuloma formation after injection of polycaprolactone dermal filler (case report). *Medical alphabet*. 2021; (9): 94–96. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-94-96>

