

Обзор литературы
УДК 615.275.4

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГРАНУЛЕМАХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЕРМАЛЬНЫХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ

М.А. Моржанаева², Е.В. Свечникова^{1,3}, О.В. Старкина², В.В. Гладыко¹, И.В. Измайлова¹

¹ Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия

² ООО «Мелситек», генетическая лаборатория «Melsytech Genetics», Нижний Новгород, Россия

³ ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В данном обзоре рассмотрены современные представления о патофизиологии, клинической картине и методах лечения гранулем инородного тела после введения дермальных наполнителей.

Основное содержание. Большие трудности в работе врачей-косметологов при обращении пациентов с жалобами на узелковые образования представляют дифференциальная диагностика и постановка диагноза. В качестве дифференциального диагноза при подозрении на гранулемы инородного тела могут выступать реакции замедленного типа и биопленки.

Выводы. На основании данных литературы, международного опыта коллег и собственных клинических наблюдений авторы предлагают использовать разработанный алгоритм для тактики ведения таких пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гранулема инородного тела, гиалуроновая кислота; коллаген; полимолочная кислота

КОРРЕСПОНДЕНЦИЯ: Моржанаева Мария Андреевна, e-mail: maria_morzhanaeva@mail.ru

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Моржанаева М.А., Свечникова Е.В., Старкина О.В., Гладыко В.В., Измайлова И.В. Современные представления о гранулемах инородных тел после использования дермальных наполнителей // Вестник Медицинского института непрерывного образования. — 2025. — Т. 5. — № 3. — С. 76-80. — DOI 10.36107/2782-1714_2025-5-3-76-80.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ДОСТУПНОСТИ ДАННЫХ: Данные текущего исследования можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

CURRENT CONCEPTS OF FOREIGN BODY GRANULOMAS AFTER THE USE OF DERMAL FILLERS

M.A. Morzhanaeva², E.V. Svechnikova^{1,3}, O.V. Starkina², V.V. Gladko¹, I.V. Izmailova¹

¹ Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Moscow, Russia

² "Melsytech", Genetics Laboratory "Melsytech Genetics", Nizhny Novgorod, Russia

³ Polyclinic № 1 of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. This review examines the current concepts of the pathophysiology, clinical picture and treatment methods of foreign body granulomas after the introduction of dermal fillers.

Main content. Differential diagnostics and diagnosis present major difficulties in the work of cosmetologists when patients come with complaints of nodular formations. Delayed-type reactions and biofilms can serve as differential diagnosis in case of suspected foreign body granulomas.

Conclusion. Based on the literature data, international experience of colleagues and their own clinical observations, the authors propose to use the developed algorithm for the tactics of managing such patients.

KEYWORDS: foreign body granuloma, hyaluronic acid, collagen, polylactic acid

CORRESPONDENCE: Maria A. Morzhanaeva e-mail: maria_morzhanaeva@mail.ru

FOR CITATIONS: Morzhanaeva M.A., Svechnikova E.V., Starkina O.V. Current Concepts of Foreign Body Granulomas after the Use of Dermal Fillers // Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education. — 2025. — Vol. 5, No. 3. — P. 76-80. — DOI 10.36107/2782-1714_2025-5-3-76-80

FUNDING SOURCE: The author declares no funding for the study.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST: The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data from the current study are available on reasonable request from the corresponding author.

ВВЕДЕНИЕ

Гранулемы инородных тел могут возникать после инъекции дермальных наполнителей и проявлять различные клинические и гистологические особенности в зависимости от типа введенного филлера.

Гранулема представляет собой хроническую воспалительную реакцию и является образованием, состоящим из скопления иммунных клеток [1]. Макрофаги являются основными клетками, образующими гранулемы, а в случае гранул инородного тела макрофаги активируются и сливаются в многоядерные гигантские клетки [2, 3]. Эти гигантские клетки характеризуются беспорядочным расположением более 20 ядер [4].

Duranti F. с соавт. классифицировали тяжесть гранулемы инородного тела на четыре степени в зависимости от типа и количества присутствующих клеток (табл. 1) [5].

Таблица 1. Пять фаз формирования гранул инородного тела

Класс	Клинические и гистологические особенности
0	Никакой видимой реакции
1	Незначительная реакция с несколькими воспалительными клетками
2	Явная воспалительная реакция с одной или двумя гигантскими клетками
3	Фиброзная ткань с воспалительными клетками, лимфоцитами и гигантскими клетками
4	Гранулема с инкапсулированным имплантом

Bentkover S.H. [6] описал факторы, влияющие на фагоцитоз, основываясь на гипотезе о том, что гранулемы образуются при наличии частиц-наполнителей, которые не могут быть фагоцитированы макрофагами, Lemperle G. с соавт. [4] также описали факторы, влияющие на образование гранул инородного тела. Среди этих факторов особенно важными оказались поверхность частиц и наличие примесей: при использовании улучшенных продуктов отмечалась меньшая частота возникновения гранул инородных тел.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОБЗОРА

Клинические и гистологические особенности гранул инородного тела.

Lemperle G. с соавт. [4] разделили гранулемы инородных тел на три типа в зависимости от клинических особенностей: кистозные гранулемы, отечные гранулемы и склерозирующие гранулемы. Тип гранулемы инородного тела в первую очередь зависит от типа используемого филлера. Кроме того, иногда встречаются гранулемы инородных тел смешанного типа. Гистологические особенности гранул инородных тел различаются в зависимости от используемого наполнителя (табл. 2).

Гиалуроновая кислота

Гиалуроновая кислота, обычно присутствующая в организме человека, имеет период полураспада 1–2 дня благодаря сшивающим агентам, таким, как BDDE, DVS и тд. Филлеры на основе ГК могут сохраняться в тканях более 6 месяцев. Гистологически кистозная гранулема, характерная для филлеров на основе ГК, представлена палисадной

Таблица 2. Характерные особенности гранул инородных тел в зависимости от вида наполнителя

Гистологический признак	Наполнитель
Кистозная гранулема	Гиалуроновая кислота, коллаген
Липогранулема	Силикон, парафин, полиакриламидный гель
Склерозирующая гранулема	Полимолекулярная кислота Гидроксиапатит кальция Полиметилметакрилатные микросферы

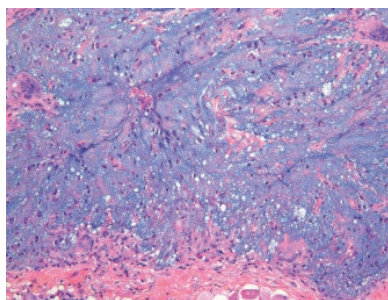


Рис. 1. Гранулематозный узелок, содержащий гиалуроновую кислоту. Недвулучепреломляющие, непрозрачные базофильные хлопья, не содержащие каких-либо частиц и окруженные большим количеством воспалительных клеток (окрашивание гематоксилин-эозином, 20х)

гранулематозной тканью, состоящей преимущественно из гигантских клеток и макрофагов (рис. 1).

Силиконовые наполнители

После силиконовых наполнителей гранулемы инородного тела могут возникать даже через 10–15 лет после инъекции [7–9]. Клинически пальпируются относительно мягкие и спаянные с окружающими тканями узелки, сопровождающиеся всеми признаками воспаления. Липогранулемы, вызванные силиконовыми жидкостями, обычно имеют вакуоли различных размеров, диаметром 1–30 мкм, окруженные лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами и рассеянными гигантскими клетками (рис. 2).

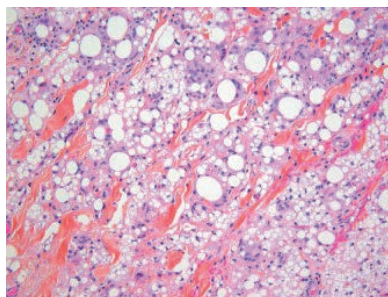


Рис. 2. Гранулематозный узелок, содержащий силикон. Пустые вакуоли разного размера, окруженные воспалительными клетками и фиброзной тканью (окрашивание гематоксилин-эозином, 20х)

Полиметилметакрилатные микросферы

Гранулемы инородного тела при введении полиметилметакрилатных микросфер имеют признаки склерозирующих гранул [10]. Через несколько месяцев после инъекции филлера они выглядят как твердые синеватые узелки с капиллярами на поверхности. Патологически аномально расположенные микросферы обнаруживаются в виде пустых вакуолей одинаковых размеров и форм. Пространства между вакуолями заполнены многоядерными гигантскими клетками, макрофагами, фибробластами и коллагеновыми волокнами, продуцируемыми фибробластами (рис. 3).

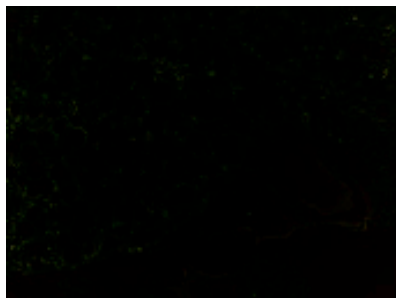


Рис. 3. Гранулематозный узелок, содержащий акриловые частицы (30–40 мкм). Вакуоли одинаковой формы и размера, содержащие округлые, четко очерченные, полупрозрачные, недвулучепреломляющие частицы. Внизу рисунка несколько базофильных хлопьев, соответствующих гиалуроновой кислоте без воспалительной реакции. Пациенту в разное время вводили два типа наполнителей (окрашивание гематоксилин-эозином, 20х).

Коллаген

Как и в случае с гиалуроновой кислотой, гранулемы инородных тел, вызванные коллагеновыми наполнителями, в основном имеют характеристики кистозных гранул. Они обычно имеют клинические особенности, сходные с абсцессами, и содержат множество гигантских клеток и макрофагов [11].

Микросферы полимолочной кислоты

Микросферы полимолочной кислоты (PLA) чаще всего вызывают склерозирующие гранулемы, как и другие дисперсные наполнители, которые появляются через 6–24 месяца после инъекции и могут сохраняться в течение 2–5 лет. С помощью микроскопии в поляризованном свете для них характерно двойное лучепреломление кистозных пространств (рис. 4 а-б) [4].

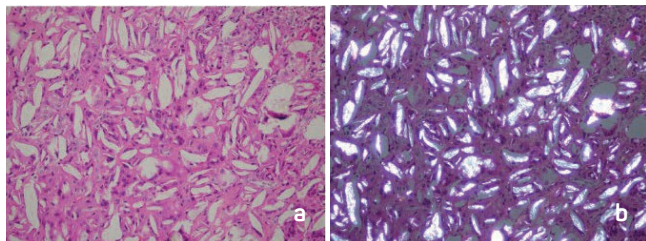


Рис. 4. а. Гранулематозный узелок, содержащий полимолочную кислоту. Многоядерные гигантские клетки вокруг полупрозрачных частиц веретенообразной или овальной формы (окрашивание гематоксилин-эозином 20х); б. Двулучепреломляющие частицы при исследовании в поляризованном свете (20х)

Микросферы гидроксиапатита кальция

Гранулема при гидроксиапатите кальция выглядит как неинкапсулированная масса сферул одинакового размера от розовато-лилового до серого или бежевого цвета, каждая размером от 20 до 40 мкм, окруженная гистиоцитарной и гигантоклеточной гранулематозной реакцией на инородное тело (рис. 5А). Эти сферулы не преломлялись в поляризованном свете и наблюдались между мышечными волокнами и внутри цитоплазмы гигантских клеток (рис. 5В-Д) [4].

Дифференциальная диагностика

Узелки

Узелок — это элемент, который возникает в месте инъекции через несколько недель после инъекции наполнителя, и чаще всего связан с гиперконцентрацией препарата или его неравномерным распределением в тканях.

Гранулемы инородного тела отличаются от узелков тем, что размер гранулемы становится больше, чем объемом инъекции, и гранулемы развиваются одновременно в нескольких местах инъекции [4]. Узелки имеют одинаковый размер и более белую окраску, чем гранулемы. Они тверже, чем гранулемы инородных тел, и проявляют слабую клеточную реакцию; таким образом, внутриочаговые инъекции стероидов являются малоэффективным способом коррекции.

Реакции иммуноопосредованной гиперчувствительности замедленного типа

Реакции гиперчувствительности замедленного типа возникают через месяц после инъекций филлеров и отличаются от гранул инородного тела временем возникновения и стратегией лечения [12]. Эти реакции обычно проходят спонтанно в течение одного года без каких-либо последствий. Дermalные наполнители, содержащие гиалуроновую кислоту или коллаген, могут вызывать реакции гиперчувствительности замедленного типа. Чтобы снизить частоту таких реакций, перед инъекцией коллагеновых наполнителей рекомендуется провести одиночную или двойную кожную пробу. Положительная кожная проба, эритема, отек, уплотненная папула, узелок и/или зуд являются характерными клиническими признаками гиперчувствительности замедленного типа [13]. Стоит отметить, что при этих реакциях эффективны пероральные кортикостероиды [13].

Биопленки

Биопленки — это группы микроорганизмов, в которых клетки прилипают друг к другу в трехмерной структуре на

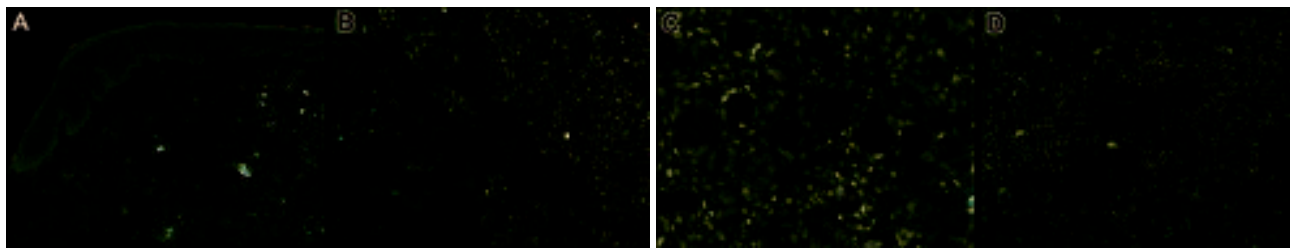


Рис. 5. А. Гидроксиапатит кальция в собственной пластинке (гематоксилин-эозин, исходное увеличение $\times 100$). В. Фрагментация ткани скелетных мышц под действием гидроксиапатита кальция и реакция на инородное тело (гематоксилин-эозин, исходное увеличение $\times 100$). С. Шарики гидроксиапатита кальция одинакового размера, от розовато-серого до бежевого цвета, окруженные гистиоцитами и внутри гигантских клеток инородного тела (гематоксилин-эозин, исходное увеличение $\times 400$). Д. Гидроксиапатит кальция и связанный с ним лимфоцитарный инфильтрат (гематоксилин-эозин, исходное увеличение $\times 200$).

определенной поверхности. Обычно биопленка покрыта полимерным веществом, которое обеспечивает устойчивость к антибиотикам [14]. Диагностика биопленок представляет определенные трудности, так как микробиологические культуры из тканей, инфицированных биопленкой, чаще всего оказываются отрицательными. Основными методами являются: классические культуральные планшеты, «метод пробирки», тест с красным агаром Конго и флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) [14].

Современные методы терапии Внутриочаговые инъекции

При исключении инфекционной природы и подтверждении диагноза «гранулема инородного тела», вызванная наполнителем, одним из методов терапии являются внутриочаговые инъекции кортикостероидов. Механизм действия кортикостероидов связан с угнетением деятельности фибробластов, макрофагов, гигантских клеток и нарушением синтеза коллагена в месте введения. Препаратом выбора является триамцинолон [15].

Для внутриочаговых инъекций предпочтительно использовать инсулиновый шприц емкостью 0,5 мл или 1 мл с иглой 30–32 G. Шприц меньшего диаметра позволяет определить сопротивление гранулемы, что помогает предотвратить атрофию дермы, вызванную кортикостероидами.

Системная терапия

Системная стероидная терапия рекомендована при рецидивирующих гранулемах инородного тела. При этом дозировки должны быть выше, чем при внутриочаговом введении. Пероральный преднизолон рекомендован в начальной дозе 8 мг/день и поддерживающей — 16 мг/день и выше, с постепенным снижением и отменой [15].

Комбинированные схемы терапии

Wang J., Chen Z., Wu L., Liao Y., & Yu B. предложили комбинированную схему лечения гранул. Первый этап включает внутриочаговую инъекцию смеси, содержащей 1 см³ 5-фторурацила (5-FU), 0,5 см³ дексаметазона

натрия фосфата и 0,1 см³ триамцинолона 10. Поражение вводится внутриочно небольшими дозами, аналогично лечению рубцов. Затем пациент принимает ударную дозу колхицина 1,2 мг в первый день, затем — по 0,6 мг два раза в день в течение 4 дней одновременно с напроксеном по 500 мг перорально один раз в день в течение 5–7 дней. Этот процесс можно повторить через 6 недель, если поражения не исчезли. Поствоспалительная эритема может сохраняться после разрешения гранулемы; однако, как сообщалось ранее, это можно успешно лечить с помощью импульсного лазера на красителе [16].

Хирургическая терапия

Исечение гранулемы инородного тела не является терапией первого выбора, поскольку во многих случаях полное удаление гранулемы невозможно. Истинные гранулемы инвазивны, и имеют неограниченные границы с окружающей тканью. Также возможны осложнения, такие как образование абсцесса или свища после операции по поводу гранул, вызванных силиконовой жидкостью или акриламидным гелем. В случае очевидного стерильного абсцесса эффективным лечением является вскрытие и дренирование абсцесса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимо учитывать тот факт, что гранулематозное воспаление — это гистологический диагноз, и золотым стандартом диагностики является биопсия. Однако в качестве рекомендаций по ведению пациентов с подозрением на гранулемы инородного тела мы предлагаем придерживаться следующего алгоритма (рис. 6):

При подозрении на биопленку тактика должна включать гистопатологический и бактериологический анализы, а также немедленное назначение системных антибиотиков, даже если культура отрицательна [14]. Только после пробного применения антибиотиков следует рассмотреть вопрос о введении высоких доз кортикостероидов или хирургическое исечение [14].

В качестве антибиотикотерапии используются препараты широкого спектра действия, такие как ципро-

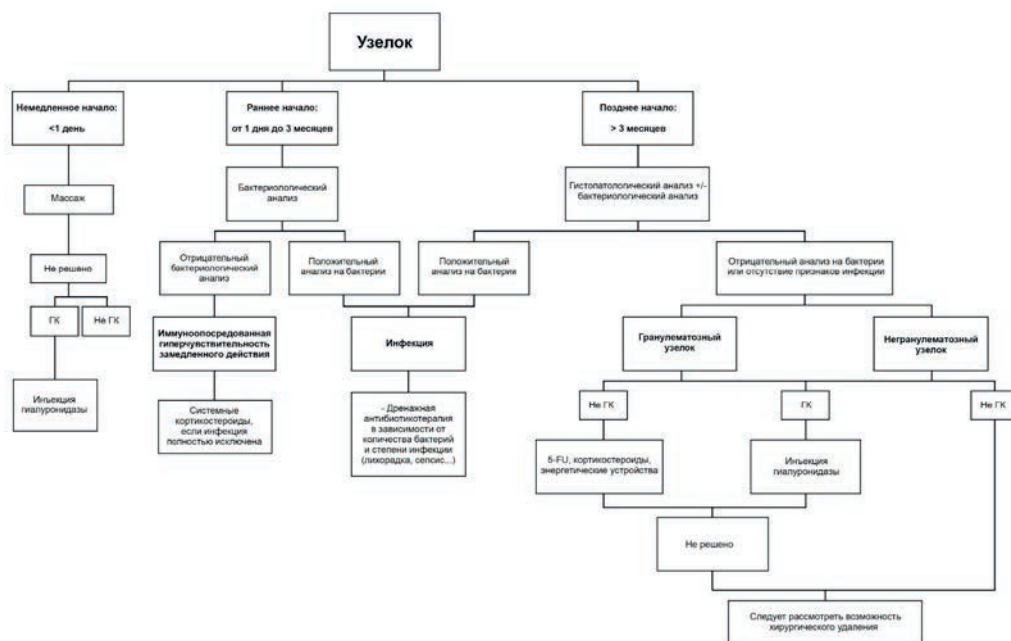


Рис. 6. Тактика введения пациентов с подозрением на гранулемы инородных тел после использования дермальных наполнителей

флюксацин, амоксициллин или кларитромицин в течение не менее 6 недель [14].

При отрицательном анализе на бактерии или отсутствии признаков инфекции и подтверждении диагноза «гранулема инородного тела» тактика включает в себя назначение 5-фторурацила или кортикостероидов и энергетических устройств (рис. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выборе тактики ведения пациента с подозрением на гранулемы инородного тела необходимо провести

дифференциальную диагностику, чтобы отличить гранулемы от биопленок и назначить лечение в соответствии с типом и причиной образования элемента. Отсутствие единого подхода и рекомендаций по ведению таких пациентов представляет собой проблему и требует особого внимания. Несвоевременное назначение или ошибки в постановке диагноза значительно влияют на качество жизни пациента и развитие клинической картины. Дальнейшие исследования с целью повышения профилактики и лечения осложнений, вызванных дермальными наполнителями, требуются однозначно.

ЛИТЕРАТУРА

- Williams G. T., Williams W. J. Granulomatous inflammation--a review //Journal of clinical pathology. — 1983. — Vol. 36. — № 7. — P. 723–733.
- Murphy K.M., Travers P., Walport M. Janeway's immunobiology // New York: Garland Science. — 2008.
- Rubin E., Farber J.L. Pathology // Philadelphia: Lippincott-Raven. — 1999.
- Lemperle G., Gauthier-Hazan N. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 2. Treatment options //Plastic and Reconstructive Surgery. — 2009. — Vol. 123. — № 6. — P. 1864–1873.
- Duranti F. et al. Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation: A clinical and histological study //Dermatologic surgery. — 1998. — Vol. 24. — № 12. — P. 1317–1325.
- Bentkover S. H. The biology of facial fillers //Facial Plastic Surgery. — 2009. — Vol. 25. — № 02. — P. 073–085.
- Achauer B. M. A serious complication following medical-grade silicone injection of the face //Plastic and Reconstructive Surgery. — 1983. — Vol. 71. — № 2. — P. 251–253.
- Jones D. H. et al. Highly purified 1000-cSt silicone oil for treatment of human immunodeficiency virus-associated facial lipoatrophy: an open pilot trial //Dermatologic surgery. — 2004. — Vol. 30. — № 10. — P. 1279–1286.
- Duffy D.M. Tissue injectable liquid silicone: new perspectives // In: Klein AW, editor. Tissue augmentation in clinical practice: procedures and techniques. 2nd ed. New York: Taylor & Francis. — 2005. — P. 159–162.
- Lemperle G., Hazan-Gauthier N., Lemperle M. PMMA microspheres (Artecoll) for skin and soft-tissue augmentation. Part II //Plastic and reconstructive surgery. — 1995. — Vol. 96. — № 3. — P. 627–634.
- Cooperman L. S. et al. Injectable collagen: a six-year clinical investigation //Aesthetic plastic surgery. — 1985. — Vol. 9. — № 2. — P. 145–151.
- Lowe N. J., Maxwell C. A., Patnaik R. Adverse reactions to dermal fillers //Dermatologic surgery. — 2005. — Vol. 31. — P. 1626–1633.
- Swanson N. A. et al. Treatment site reactions to Zyderm collagen implantation //The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology. — 1983. — Vol. 9. — № 5. — P. 377–380.
- Witmanowski H., Blochowiak K. Another face of dermal fillers //Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii. — 2020. — Vol. 37. — № 5. — P. 651–659. doi: 10.5114/ada.2019.82859. Epub 2019 Feb 11. PMID: 33240002; PMCID: PMC7675084.
- Lee J. M., Kim Y. J. Foreign body granulomas after the use of dermal fillers: pathophysiology, clinical appearance, histologic features, and treatment //Archives of plastic surgery. — 2015. — Vol. 42. — № 02. — P. 232–239.
- Wang J. et al. Tofacitinib for managing granuloma formation after dermal filler injection: three case reports and literature review //Journal of Dermatological treatment. — 2024. — Vol. 35. — № 1. — P. 2338281.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Свечникова Елена Владимировна — д.м.н, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ ВО «Российский Биотехнологический Университет (РОСБИОТЕХ)», заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ. ORCID: 0000-0002-5885-4872.

Моржанаева Мария Андреевна — к.м.н., врач-косметолог клиники ООО «Melsytech» Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-8657-9559.

Старкина Ольга Васильевна — руководитель лаборатории биотехнологии, ООО «Мелситек», ORCID : 0000-0002-0896-1450.

Гладько Виктор Владимирович — д.м.н., профессор. Директор МИНО ФГБОУ ВО «Российский Биотехнологический Университет (РОСБИОТЕХ)», заведующий кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ ВО «Российский Биотехнологический Университет (РОСБИОТЕХ)». ORCID: orcid.org/0000-0003-3087-5038.

Измайлова Ирина Валентиновна — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ ВО «Российский Биотехнологический Университет (РОСБИОТЕХ)». ORCID: orcid.org/000-0009-2280-1355.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Моржанаева М.А., Старкина О.В., Измайлова И.В. — выполнение рутинной работы, систематизация материала, подготовка текста статьи

Свечникова Е.В., Гладько В.В. — генерация идеи исследования, постановка задачи исследования, одобрение окончательной версии

ПОСТУПИЛА: 23.07.2025

ПРИНЯТА ПОСЛЕ РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ: 22.08.2025

ОПУБЛИКОВАНА: 22.09.2025