

Клинические случаи проявлений отсроченного иммунного ответа после введения филлеров на основе гиалуроновой кислоты

Еделев Д.А.

доктор медицинских наук,
доктор экономических наук,
профессор, ректор Московского
государственного университета
пищевых производств МОУН РФ
(Москва)

Гладыко В.В.

доктор медицинских наук,
профессор, директор Московского
института усовершенствования
врачей (Москва)

Измайлова И.В.

дерматовенеролог, доцент
кафедры кожных и венерических
болезней Московского института
усовершенствования врачей
(Москва)

Филлеры на основе гиалуроновой кислоты (ГК) на протяжении более чем 20 лет широко используются в практике дерматокосметологов в качестве малоинвазивного метода коррекции возрастных изменений лица. Накопленный клинический опыт свидетельствует об эффективности и высокой степени безопасности таких препаратов.

Осложнения после введения филлеров отмечаются нечасто, в основном при использовании перманентных (небиodeградирующих) препаратов [1–4]: по данным ресурса MEDLINE, в 5% случаев. В настоящее время филлеры на основе синтетических полимеров (силикона, акрилатов) используются редко. Данных об осложнениях после использования медленно деградирующих филлеров на основе гидроксиапатита кальция или поликапролактона для достоверной оценки степени риска в настоящий момент недостаточно, и связано это с относительно коротким периодом использования препаратов [5–7]. Основными осложнениями, возникающими после введения биodeградирующих препаратов, в том числе на основе ГК, являются абсцесс, некроз в результате ишемии или тромбоза магистральных сосудов, эффект Тиндаля [8, 9]. Подавляющее число осложнений связано с нарушением техники введения препаратов (слишком поверхностное введение филлера в случае эффекта Тиндаля, инъекирование филлера в большом объеме в области крупного сосуда или повреждение сосуда и внутрисосудистое введение препарата с последующим развитием ишемии и некроза) [10]. Абсцессы чаще всего возникают на фоне несоблюдения санитарно-гигиенических норм пациентом или нарушения правил асептики/антисептики врачом.

В целом же осложнения после введения филлеров на основе стабилизированной ГК регистрируются редко, что позволяет считать данные препараты наиболее безопасными. Среди осложнений в последнее время участились случаи отсроченного иммунного ответа, проявляющегося в виде транзиторного отека и гранулемы инородного тела [11–13]. С точки зрения верификации диагноза и выбора тактики лечения представляется актуальным анализ осложнений, с которыми нам пришлось столкнуться в личной практике, а также в практике врачей, проходящих обучение на профильной кафедре МИУВ.

Уточнение терминологии

Под **побочным эффектом** в фармакологии понимают дополнительное последствие применения того или иного лекарственного препарата, повлекшее неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента. В описываемых нами случаях речь идет о препаратах медицинского назначения.

Под **осложнением** мы предлагаем понимать присоединение патологических процессов, не обязательных при данном виде медицинского вмешательства, но возникших в связи с ним [14]. Таким образом, гранулемы инородных тел можно отнести к осложнениям.

Отсроченный иммунный ответ относится к 4-му типу реакций гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ) по классификации Джелла–Кумбса, развивающихся с участием Т-лимфоцитов. Как осложнение после введения филлеров отсроченный иммунный ответ проявляется в виде транзиторного отека в зоне введения препарата или в пограничных зонах, а также в виде гранулемы инородного тела. Подобные реакции могут манифестировать в период от 1 мес до 2 лет и более после введения препарата. Гранулематозная реакция относится к разновидностям ГЧЗТ.

Гранулема инородного тела является морфологическим проявлением хронического воспалительного процесса, вызванного проникновением в кожу или подкожную клетчатку инородных тел или веществ. Микроскопически представляет собой очаговый инфильтрат, состоящий из макрофагов и их производных (эпителиоидных клеток, гигантских многоядерных клеток инородных тел). Формирование гранулем связано с Т-клеточной активацией макрофагов и опосредовано фактором некроза опухолей. В состав гранулематозного инфильтрата могут входить лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, а также фибробласты; возможен выраженный фиброз. Т-хелперные клетки CD4+ располагаются обычно в центре гранулем, Т-хелперы CD8+ — по периферии и, вероятно, играют решающую роль в привлечении макрофагов. В некоторых случаях определяется инфекционная природа гранулем, в том числе в связи с присутствием микобактерий. В связи с накоплением данных о возможности формирования бактериальных биопленок вокруг имплантированного филлера [15] нельзя исключать одновременное действие нескольких этиологических факторов — инфекционного и присутствия собственно инородного тела.

Механизм формирования гранулемы инородного тела до конца не изучен, однако считается, что основную роль в возникновении различных проявлений отсроченного иммунного ответа, в том числе и в виде гранулем, играет гипериммунный ответ с нарушением экспрессии клеточных регуляторных протеинов, последующей активацией секреции цитокинов Т-клетками и пролиферацией макрофагов [16, 17]. В пользу ГЧЗТ и Т-клеточной пролиферации, объясняющих природу гранулем инородного тела и отсроченных инфильтратов после введения филлера, говорят случаи рецидивов гранулем после проведенного лечения и достижения ремиссии [8], что некоторыми авторами связывается с феноменом формирования «иммунологической памяти» Т-лимфоцитов [18, 19]. Возможно, именно этим объясняется некоторое повышение частоты случаев образования гранулем инородного тела и транзиторного отека после повторного или даже многократного введения биodeградирующих филлеров на основе ГК. В большинстве наблюдаемых нами случаев гранулема и отек развивались у пациентов после неоднократного введения гиалуроновых филлеров, причем зачастую один препарат «наслаивался» на другой или же процедуры проводились пациентам с сопутствующей патологией, связанной с гиперактивностью Т-клеточного иммунитета.

Клинически гранулема представляет собой дермальный узел или узелок, часто с проявлением феномена «яблочного желе». Гранулемы могут самопроизвольно вскрываться с выделением большого количества гноя (инфекционная природа гранулем? Стерильный гной?) и образованием «сот» либо разрешаться без вскрытия, иногда самопроизвольно, без какого-либо лечения. Последнее более характерно для варианта транзиторного отека.

Анализ клинических случаев

Проанализируем несколько клинических случаев.

Пациентка 38 лет, практически здорова, аллергоanamнез без особенностей. Ей была проведена коррекция носогубных складок филлером на основе стабилизированной ГК. После коррекции отмечалось выравнивание профиля кожи в области складки без каких-либо нежелательных явлений. Повторная коррекция была выполнена через 8 мес с отличным эстетическим результатом и без

Гранулема инородного тела является морфологическим проявлением хронического воспалительного процесса, вызванного проникновением в кожу или подкожную клетчатку инородных тел или веществ.



Рис. 1. Пациентка 1: А — картина через 15 мес после введения гиалуронового филлера в область носогубных складок; В — исход в нормотрофический рубец после проведенного хирургического и терапевтического лечения; С — рецидив гранулемы с противоположной стороны через 4 мес

нежелательных явлений. Через 15 мес после повторной коррекции в проекции места введения филлера образовался инфильтрат с быстрой трансформацией в гранулему инородного тела с самопроизвольным вскрытием и отделением большого количества гноя (рис. 1А). Пациентка обратилась в клинику пластической хирургии и косметологии, где в условиях хирургического кабинета были проведены вскрытие и санация очага. Гнойный экссудат отправлен на микробиологический анализ. Результат анализа: патологической флоры не выявлено, посев стерильный. Несмотря на заключение микробиологической лаборатории, протокол лечения включал антибиотик широкого спектра действия (сумамед, 500 мг в сутки) для приема внутрь в течение 10 дней, в том числе и для профилактики вторичного инфицирования. Был назначен глюкокортикоид (дексаметазон в дозе 4 мг внутримышечно). Одновременно проводилось внутриочаговое введение гиалуронидазы (300 ЕД) для «растворения» гипотетических остатков ГК, то есть собственно инородного тела. После удаления дренажа назначены физиотерапевтические процедуры (холодный красный лазер). В результате проведенного лечения достигнута ремиссия с образованием мягкого нормотрофического рубца на месте гранулемы (рис. 1В). Однако через 4 мес наблюдался рецидив с образованием инфильтрата в месте введения филлера с противоположной стороны и отека пограничной зоны (рис. 1С). Пациентке повторно проведено вскрытие гранулемы с последующей санацией очага, местным введением кеналого (10 мг) и лечением антибиотиками широкого спектра действия (амоксиклав, 1000 мг в течение 5 дней). Гиалуронидазу не вводили в связи с выраженным местным отеком в ответ на инъекцию препарата в предыдущем курсе лечения. На фоне проведенной терапии отмечалась положительная динамика с формированием в проблемной зоне также нормотрофического рубца. В настоящее время наблюдается стойкая ремиссия.

Описанный случай представляет интерес с точки зрения сроков манифестации реакции отсроченного иммунного ответа. Через 15 мес после введения гиалуронового филлера мы предполагаем полную деградацию ГК. Теоретически субстрат для образования гранулемы отсутствует, и причиной развития данного нежелательного явления, по всей видимости, являются именно Т-клетки памяти, образовавшиеся после первого введения филлера. Однако нельзя исключить и присутствие в тканях остаточного количества ГК.

Во втором клиническом случае отсроченный иммунный ответ, по нашему мнению, был спровоцирован онкологическим заболеванием, которое было диагностировано уже на этапе лечения осложнения.

Пациентка 42 лет, общий и аллергологический анамнез без особенностей. Каких-либо жалоб общесоматического характера на момент проведения процедуры пациентка не предъявляла, в связи с этим не обследована. Проведена коррекция носогубных складок и скуловой области филлером на основе стабилизированной ГК. Результат коррекции пациенткой оценен как отличный, нежелательных явлений не наблюдалось. Через 3 мес в месте введения филлера в правой верхней скуловой области образовался инфильтрат с быстрой трансформацией в гранулему инородного тела (рис. 2А). В области скулы развился выраженный отек. Пациентка обратилась в клинику пластической хирургии и косметологии, где в условиях хирургического кабинета была проведена санация очага. Результат микробиологического анализа экссудата: материал стерилен. Назначенное лечение: антибиотик широкого спектра действия (гентамицин, 160 мг в сутки) внутрь в течение 10 дней, глюкокортикоид (дексаметазон 4 мг) внутримышечно. Одновременно проводилось внутриочаговое введение гиалуронидазы (500 ЕД). После удаления дренажа назначены физиотерапевтические процедуры (магнитно-лазерная терапия). Гранулема и отек разрешились без образования рубца, достигнута ремиссия. Через 3 мес — рецидив с образованием инфильтрата в нижней щековой области и отек пограничной зоны (рис. 2В). Пациентка к дерматологу не обращалась, специфического лечения не получала в связи с прохождением обследования по поводу выявленной вперые карциномы надпочечника. Инфильтрат и отек самопроизвольно разрешились через 3 нед после манифестации.

Опыт лечения клинических вариантов отсроченного иммунного ответа

В связи с тем, что осложнения в виде болезненных, индуративных узлов развиваются в среднем через несколько месяцев после введения филлера, пациенты нередко связывают эти проявления с инфекционным процессом в коже или слизистых и обращаются к стоматологам, отоларингологам и дерматологам, имеющим лишь самые отдаленные представления о природе филлеров и их поведении в организме. Инфильтраты вскрываются в условиях хирургического кабинета, назначается системная антибиотикотерапия, однако лечение зачастую оказывается нерезультативным.

По нашему мнению, абсцесс и флегмону в области введения филлера следует рассматривать как вариант при проведении дифференциальной диагностики. Основную роль в появлении такого рода осложнений, бесспорно, играет инфицирование, в том числе и при проведении инъекций. Следует учитывать, что данные осложнения возникают в первую неделю после процедуры и сопровождаются выраженными системными проявлениями: лихорадкой, лимфаденопатией, астеническим синдромом. Вскрытие и санация абсцесса и флегмоны в условиях хирургического кабинета и проведение системной антибиотикотерапии дают быстрый положительный результат, в большинстве случаев без рецидивирования.

Однако инфильтрат и индуративные узловые образования в описанных нами клинических случаях развивались спустя 3 и 15 мес после введения филлера. Более того, результаты микробиологического анализа показали стерильность экссудата. В этом случае наиболее обоснованным диагнозом будут именно гранулемы инородных тел как форма ГЧЗТ. А потому абсолютно оправданно применение глюкокортикоидов — системно и в виде очаговых микроинъекций, а также локальное введение гиалуронидазы для удаления остатков ГК из ткани. Необходимо отметить, что применять глюкокортикоиды в виде местных инъекций следует с большой осторожностью, тщательно титруя дозу препарата, а также количество инъекций в связи с возможным побочным эффектом в виде атрофии подлежащих тканей и формирования дефекта «минус ткань». Применение кремов и мазей с глюкокортикоидами в качестве монотерапии гранулем инородного тела оказалось малорезультативным. Эффект от применения каждого из препаратов в предлагаемом нами комплексном протоколе определить достаточно сложно. Наиболее результативным представляется использование препаратов гиалуронидазы — лидазы и лонгидазы, а также гидрокортизона методом фонофореза. Некоторые авторы рекомендуют применение в лечении гранулем пероральных форм антибиотиков [12]. По нашему мнению, эффект от их применения может быть связан с цитотоксическим действием на Т-лимфоциты, что приводит к подавлению иммунного воспаления.

Выводы

Мировой опыт использования филлеров на основе стабилизированной ГК для коррекции возрастных изменений кожи насчитывает более 15 лет. Гиалуроновая кислота даже в стабилизированной форме в организме подвергается полной биодegradации, а потому препараты на ее основе являются безопасными.

Учащение случаев осложнений в виде отсроченного иммунного ответа мы связываем с несколькими факторами:

- более активным применением гиалуроновых филлеров;
- повторным введением филлера в одну и ту же область без учета сроков резорбции предыдущего препарата;
- комбинированным использованием филлеров различного состава и препаратов разных производителей;
- проведением инъекционной пластики пациентам с нарушенными механизмами иммунной защиты.



Рис. 2. Пациентка 2: А — отек и инфильтрат в верхнечелюстной области через 3 мес после введения гиалуронового филлера; В — рецидив гранулемы в нижней челюстной области через 3 мес