

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61472>

Отсроченная воспалительная реакция на филлеры на основе гиалуроновой кислоты на фоне гриппоподобного заболевания

© Е.В. Иконникова^{1,2}, Н.Е. Мантурова^{2,3}, Л.С. Круглова^{1,2}

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² Институт пластической хирургии и косметологии, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Традиционно считается, что воспалительные реакции с отсроченным началом, возникающие вследствие применения филлеров на основе гиалуроновой кислоты (ГК), входят в категорию редких осложнений. Однако в последние годы в связи с возрастающей популярностью инъекционных процедур подобные реакции стали наблюдаться всё чаще, что обращает на себя внимание как научного сообщества, так и клиницистов.

Представлен клинический случай позднего (спустя 7 мес) воспалительного ответа на введение филлера ГК в область обеих носослезных борозд у пациентки после острой респираторной вирусной инфекции, перенесённой через 3 мес после процедуры. Описана диагностика и тактика проведённой терапии. Рассматриваются проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и терапии подобных реакций.

Подобные воспалительные реакции могут возникать с любым наполнителем ГК, но их частота варьирует в зависимости от разных факторов. Своевременное выявление и правильное лечение позволяют успешно устранить воспалительную реакцию в течение нескольких дней.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота; филлеры; осложнения; иммунный ответ; воспаление; инъекции.

Для цитирования:

Иконникова Е.В., Мантурова Н.Е., Круглова Л.С. Отсроченная воспалительная реакция на филлеры на основе гиалуроновой кислоты на фоне гриппоподобного заболевания // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 1. С. 93–100.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61472>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61472>

Delayed inflammatory reaction of hyaluronic acid fillers against the background of flu-like illness

© Evgeniya V. Ikonnikova^{1,2}, Natalia E. Manturova^{2,3}, Larisa S. Kruglova^{1,2}

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

² Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

³ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

Traditionally, it is considered that inflammatory reactions with delayed onset that occur due to the use of fillers based on hyaluronic acid (HA) are included in the category of rare complications. But in recent years, due to the increasing popularity of injection procedures, such reactions have become more common, which attracts the attention of both the scientific community and clinicians.

This article presents a clinical case of a late inflammatory response, describes the diagnosis and tactics of therapy, and provides an overview of the etiology, pathogenesis, diagnosis, and therapy of such reactions. 7 months ago, HA filler was injected into the area of both tear troughs. 3 months after the procedure, the patient underwent acute respiratory viral infection, against which for the first time she noted the sudden appearance of inflammation. 3 months after the first episode of an inflammatory reaction in the tear troughs, against the background of acute pharyngitis, its relapse occurred, accompanied by similar symptoms.

Similar inflammatory reactions can occur with any HA filler, but their frequency may vary depending on various factors. Timely detection and proper treatment can successfully eliminate the inflammatory reaction within a few days.

Keywords: hyaluronic acid; fillers; complications; immune response; inflammation; injections.

For citation:

Ikonnikova EV, Manturova NE, Kruglova LS. Delayed inflammatory reaction of hyaluronic acid fillers against the background of flu-like illness. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(1):93–100. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61472>

Received: 05.02.2021

Accepted: 03.03.2021

Published: 01.06.2021

Гиалуроновая кислота (ГК) является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса дермы. Она может быть модифицирована с образованием высоковязкого геля, в котором молекулы ГК стабилизируются, т.е. сшиваются поперечно с помощью специализированных агентов, например бутандиолдиглицидовым эфиром (butanediol diglycidyl ether, BDDE).

Таким образом, происходит образование трёхмерной сети, которая обеспечивает высокую степень устойчивости к природной ферментативной резорбции, что позволяет находиться наполнителю в тканях в течение долгого срока, обеспечивая коррекцию дефектов мягких тканей и улучшая контуры лица.

Эстетические процедуры с использованием таких наполнителей являются второй по популярности косметологической процедурой, и частота их применения неуклонно возрастает [1]. Этому способствует относительная простота применения филлеров в сочетании с быстротой достижения желаемого эстетического улучшения и его наглядностью. Несмотря на высокий профиль безопасности процедуры, в научных публикациях периодически сообщается о разных побочных эффектах той или иной степени тяжести [2–5].

Ранние побочные явления чаще всего включают в себя экхимозы, гематомы, эритему и посттравматическую отёчность и склонны исчезать в течение нескольких дней. Реакции гиперчувствительности в зависимости от времени их начала можно разделить на острые или замедленные [6].

Реакции гиперчувствительности I типа возникают в течение нескольких минут или часов после инъекции из-за иммунного ответа на кожный наполнитель, опосредованного иммуноглобулином E (IgE) [3]. Они могут проявляться в виде ангионевротического отёка или анафилактической реакции как после первоначального, так и многократного введения филлера [7, 8].

Реакции гиперчувствительности замедленного типа IV характеризуются изменением цвета (чаще всего в виде эритемы), возникновением уплотнения тканей, отёка и появлением болезненных подкожных узелков. Они опосредуются T-лимфоцитами, а не антителами. Возникают через 48–72 ч после инъекции, но также могут проявляться через несколько недель и месяцев, сохраняясь продолжительное время [3, 9].

Несмотря на то, что этиология гиперчувствительности замедленного типа в отношении наполнителей ГК до конца не изучена, в число предполагаемых триггеров включают инфекции и травмы, активный синусит, некачественную продукцию, комбинацию различных филлеров в одном регионе, стоматологические процедуры, особенности наполнителя и его свойства, а также саму технику инъекции (например, объём филлера, повторное введение и внутримышечную имплантацию) [2, 10–13].

Согласно наблюдениям последних лет, отмечается, что различные филлеры на основе ГК связаны с разной

частотой возникновения гиперчувствительности замедленного типа [14].

Подобные клинические случаи вызывают широкий интерес как у клиницистов, так и у производителей, обсуждаются на многих специализированных конференциях, а также в научной литературе. Тем не менее точные этиология и патогенез возникновения подобных реакций до сих пор не определены, так же как и тактика их терапии и профилактики.

Приводим случай клинического наблюдения отсроченной воспалительной реакции на филлеры на основе ГК на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ).

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка В., 53 года. Обратилась в отделение дерматологии и косметологии АО «Институт пластической хирургии и косметологии» (Москва) с жалобами на отёк, уплотнение, покраснение, боль в области обеих носослезных борозд (преимущественно слева) после введения филлера ГК (рис. 1, а).

Из анамнеза (со слов пациентки): 7 мес назад в область обеих носослезных борозд с помощью иглы был введён 1 мл филлера ГК европейского производителя. Подобную процедуру проводили впервые. Аллергоанамнез не отягощен. После процедуры пациентка не отмечала каких-либо нежелательных явлений. Через 3 мес после процедуры пациентка перенесла ОРВИ, на фоне которой впервые отметила внезапное появление отёка, боли, покраснения и уплотнения в области носослезных борозд, преимущественно слева. В связи с возникшим состоянием за врачебной помощью не обращалась, так как ей были назначены антибиотики широкого спектра действия по поводу респираторных осложнений после ОРВИ. На фоне проводимой терапии и улучшения общего состояния отмечалось разрешение негативной симптоматики в области введённого филлера. Через 3 мес после первого эпизода воспалительной реакции на фоне острого фарингита развился рецидив воспаления в области носослезных борозд с аналогичной симптоматикой. Лечилась самостоятельно без применения антибиотиков. Купирование яркой симптоматики в области введения филлера на фоне общего выздоровления сопровождалось появлением локализованного уплотнения (слева) и изменением цвета эритемы на более тёмный. Спустя 1 мес данная симптоматика сохранялась, и пациентка обратилась в нашу клинику.

Объективно: на момент осмотра наблюдается безболезненный локализованный слабовыраженный отёк в проекции носослезной борозды слева, где пальпаторно определяется участок уплотнения продолговатой формы, не спаянный с окружающими тканями, без флюктуации, размером 1×1,5 см. На кожных покровах в области воспаления отмечается эритема умеренной интенсивности. Область левой носослезной борозды без изменений.

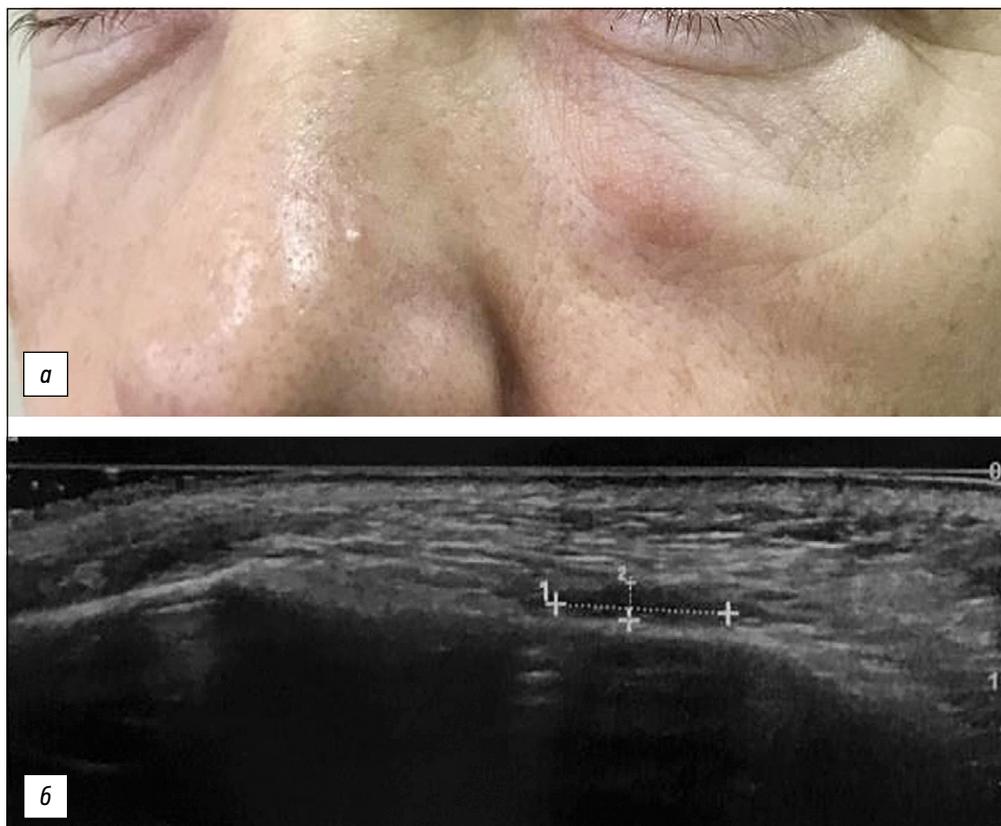


Рис. 1. Пациентка В., 53 года, диагноз: L08.9 Местная инфекция кожи и подкожной клетчатки неуточнённая; T81.9 Осложнение процедуры неуточнённое. Отёк и эритема в области носослезной борозды слева: *a* — на момент обращения в клинику; *b* — ультразвуковое исследование кожи и мягких тканей в области левой носослезной борозды.

Fig. 1. Patient B., 53 years old, diagnosis: L08.9 Local infection of the skin and subcutaneous tissue, unspecified; T81.9 Complication of procedure, unspecified Edema and erythema in the area of the nasolacrimal groove on the left: *a* — at the time of going to the clinic; *b* — ultrasound examination of the skin and soft tissues in the area of the left nasolacrimal groove.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) в проекции носослезных борозд наднадкостнично определяются анэхогенные включения препарата, характерные для препаратов на основе ГК по УЗ-картине, с признаками перифокального фиброза: справа 5,8×1,4 мм, слева 8,2×1,8 мм. УЗ-признаков отёчно-инфильтративных изменений тканей не выявлено (**рис. 1, б**).

Диагноз: L08.9 Местная инфекция кожи и подкожной клетчатки неуточнённая. T81.9 Осложнение процедуры неуточнённое.

Лечение: антибиотик широкого спектра действия (амоксциллин + клавулановая кислота в дозе 875 мг / 125 мг 2 раза/сут, 10 дней). На 4-е сут продолжающейся антибиотикотерапии была произведена ферментная резорбция филлера гиалуронидазой с обеих сторон в разведении 3000 МЕ на 4 мл физиологического раствора техникой множественных вколов и широкой инфильтрацией (однократно).

Контрольное УЗИ по окончании лечения не обнаружило признаков воспаления и остаточных фрагментов филлера (**рис. 2**).



Рис. 2. Та же пациентка. Область носослезной борозды слева через 3 нед. после окончания терапии.

Fig. 2. The same patient. The area of the nasolacrimal groove on the left 3 weeks after the end of therapy.

ОБСУЖДЕНИЕ

Воспалительные реакции с отсроченным началом — редкий вид осложнений, который может возникнуть после инъекций филлеров ГК. Причина может иметь инфекционную или иммуноопосредованную природу, а к манифестации приводят такие, в частности, факторы, как гриппоподобные заболевания [3, 15–17]. Тем не менее чёткая зависимость от каких-либо факторов пока не определена.

Гиперчувствительность замедленного IV типа является наиболее вероятным объяснением наблюдаемых событий с поздним началом после введения филлеров ГК [17]. Этот редкий системный ответ инициируется Т-лимфоцитами и опосредуется CD4⁺-клетками. Реакция проявляется в виде стойкого отёка с чёткой локализацией в обработанной области, иногда сопровождается воспалительными узелками [3, 4, 18]. Гранулёма инородного тела может быть заподозрена у данной пациентки по характеру клинической картины — длительно существующему плотному безболезненному участку, не флюктуирующему и не спаянному с окружающими тканями, что подтвердило УЗИ (перифокальные фиброзные изменения).

Согласно проведённому анализу литературы, ещё 10 лет назад описание подобных осложнений имело единичный характер. Но поскольку число инъекционных процедур в последние годы неуклонно растёт, ожидаемо возрастает и количество связанных с ними осложнений, оценка и систематизация которых представляет несомненный интерес для научного сообщества и практикующих врачей [19].

Гиперчувствительность замедленного типа может возникать в разные сроки — от нескольких недель и месяцев до года и более. Её возникновение предсказать невозможно, и это может произойти как у пациентов, имевших опыт введения филлера, так и у первичных. Опубликовано несколько отчётов о случаях, в которых авторы пытались понять этиологию возникших осложнений [7, 10, 20–23]. Хотя побочные эффекты такого рода могут возникать при введении любого наполнителя ГК, некоторые авторы предполагают, что их частота может различаться для филлеров разных производителей [22].

Большинство наполнителей ГК традиционно характеризуются как неиммуногенные, биосовместимые и нетоксичные имплантаты, состоящие из гиалуроната натрия неживотного происхождения, поперечно сшитого 1,4-бутандиолдиглицидиловым эфиром [24, 25]. Однако технология шивки различается у разных производителей. Основываясь на доклинических данных, некоторые авторы высказывают мнение, что не рекомендуется изменять молекулу ГК до такой степени, чтобы она не распознавалась иммунной системой как ГК и таким образом приводила к потенциальному возникновению реакции на инородное тело [26].

Тем не менее общепринятый предел степени модификации ГК до сих пор не определён. Дополнительные факторы, связанные с наполнителем, которые предположительно могут оказывать влияние на воспалительную активность, включают наличие разных примесей, получаемых в результате процессов шивки и биоферментации, более высокую концентрацию ГК и характеристики частиц наполнителя (размер, поверхность и их заряд) [20, 25, 27]. Однако, поскольку производственные технологии остаются конфиденциальными, и компании-производители их не разглашают, можно только предполагать их влияние на возникновение осложнений, связанных с наполнителем [22].

Отсроченные осложнения особенно трудно диагностировать, потому что с момента последней процедуры часто проходит много времени, и дифференциальный диагноз может представлять трудности [28]. Ультразвуковая визуализация считается диагностическим золотым стандартом из-за способности определять точное расположение гранулём и остатков филлера по отношению к другим структурам, а также определять характер и плотность состава наполнителя [29–31]. Это представляется особенно важным, так как ограничением для максимально точной диагностики служит отказ пациентов от гистологического анализа для выявления макрофагов, многоядерных гигантских клеток, гистиоцитов и лимфоцитарных инфильтратов и, таким образом, подтверждения гранулематозной реакции на ГК.

Биопсию проводят крайне редко из-за желания пациентов минимально инвазивно провести диагностику.

Диагностика гранулём была предложена в литературе многими авторами. Большинство из них подчеркивают необходимость первоначального исключения флюктуации как симптома гнойного воспаления, при наличии которого требуется проведение вскрытия и дренирования содержимого с последующим культуральным исследованием [32, 33].

В настоящее время известны разные варианты терапии реакций гиперчувствительности замедленного типа [12, 34, 35], в частности антибиотикотерапия, внутриочаговые инъекции гиалуронидазы, пероральные кортикостероиды, однако до сих пор отсутствует единый общепризнанный поэтапный алгоритм лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поздний воспалительный ответ возникает в отсроченном временном периоде после инъекции ГК и проявляется в виде диффузного, плотного, эритематозного, нефлюктуирующего участка воспаления в областях, содержащих наполнитель. Как правило, общее состояние пациентов остаётся удовлетворительным.

Такие реакции могут возникать с любым наполнителем ГК, но их частота может варьировать в зависимости от разных факторов.

Своевременное выявление и правильное лечение позволяют успешно устранить воспалительную реакцию в течение нескольких дней. При отсутствии формирования гранулём подобные реакции могут разрешиться самостоятельно, особенно возникшие впервые, но в большинстве случаев требуется применение пероральных стероидов для быстрого, стойкого улучшения и снижения риска возникновения рецидива. Лечение гранулём, а также рецидивирование воспаления дополнительно требует проведения инъекций гиалуронидазы для их успешного разрешения и резорбции остатков филлера ГК.

Пациенты должны быть проинформированы обо всех возможных редких побочных явлениях перед началом лечения, а врачи должны уметь обеспечить быструю и правильную терапию в случае необходимости.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. *Е.В. Иконникова* — концепция работы, набор пациентов, написание текста статьи, редактирование, оформление статьи для публикации; *Л.С. Круглова, Н.Е. Мантурова* — концепция работы, редактирование. Все авторы

подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Согласие пациентов. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFO

Funding source. This work was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. *E.V. Ikonnikova* — concept of study, recruitment of patients, writing the text of the article, editing, the design of the article for publication; *L.S. Kруглова, N.E. Manturova* — concept of work, editing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Patients permission. The patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in depersonalized form in the journal «Russian journal of skin and venereal diseases».

ЛИТЕРАТУРА

1. Procedural Statistics. Cosmetic surgery national data bank statistics. Surgery ASoAP; 2019. Available from: <http://www.surgery.org/media/statistics>
2. Alijotas-Reig J., Fernandez-Figueras M.T., Puig L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers // *Semin Arthritis Rheum*. 2013. Vol. 43, N 2. P. 241–258. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.02.001
3. Funt D., Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013. Vol. 6. P. 295–316. doi: 10.2147/CCID.S50546
4. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part I // *Aesthet Surg J*. 2013. Vol. 33, N 4. P. 561–575. doi: 10.1177/1090820X13484492
5. Иконникова Е.В., Круглова Л.С. Рецидивирующая воспалительная реакция после коррекции носослезной борозды филлером на основе гиалуроновой кислоты: клинический случай // *Клиническая дерматология и венерология*. 2020. Т. 19, №4. С. 558–562.
6. Rzany B., DeLorenzi C. Understanding, avoiding, and managing severe filler complications // *Plast Reconstr Surg*. 2015. Vol. 136, N 5. P. 196–203. doi: 10.1097/PRS.0000000000001760
7. Alijotas-Reig J., Fernandez-Figueras M.T., Puig L. Late-onset inflammatory adverse reactions related to soft tissue filler injections // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013. Vol. 45, N 1. P. 97–108. doi: 10.1007/s12016-012-8348-5
8. Dayan S.H. Complications from toxins and fillers in the dermatology clinic: recognition, prevention, and treatment // *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2013. Vol. 21, N 4. P. 663–673. doi: 10.1016/j.fsc.2013.07.008
9. Arron S.T., Neuhaus I.M. Persistent delayed-type hypersensitivity reaction to injectable non-animal-stabilized hyaluronic acid // *J Cosmet Dermatol*. 2007. Vol. 6, N 3. P. 167–171. doi: 10.1111/j.1473-2165.2007.00331.x
10. Rongioletti F. Granulomatous reactions from aesthetic dermal micro-implants // *Ann Dermatol Venerol*. 2008. Vol. 135, N 1 (Pt 2). P. 1S59–65. doi: 10.1016/S0151-9638(08)70213-8
11. Funt D., Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches // *Plast Surg Nurs*. 2015. Vol. 35, N 1. P. 13–32. doi: 10.1097/PSN.0000000000000087
12. Beleznyay K., Carruthers J.D., Carruthers A., et al. Delayed-onset nodules secondary to a smooth cohesive 20 mg/ml hyaluronic acid filler: cause and management // *Dermatol Surg*. 2015. Vol. 41, N 8. P. 929–939. doi: 10.1097/DSS.0000000000000418
13. De Boule K., Heydenrych I. Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015. Vol. 8. P. 205–214. doi: 10.2147/CCID.S80446
14. Sadeghpour M., Quatrano N.A., Bonati L.M., et al. Delayed-onset nodules to differentially crosslinked hyaluronic acids: comparative incidence and risk assessment // *Dermatol Surg*. 2019. Vol. 45, N 8. P. 1085–1094. doi: 10.1097/DSS.0000000000001814
15. Ozturk C.N., Li Y., Tung R., et al. Complications following injection of soft-tissue fillers // *Aesthet Surg J*. 2013. Vol. 33, N 6. P. 862–877. doi: 10.1177/1090820X13493638
16. Lemperle G., Gauthier-Hazan N. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 2. Treatment options //

Plast Reconstr Surg. 2009. Vol. 123, N 6. P. 1864–1873. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181858f4f

17. Bhojani-Lynch T. Late-onset inflammatory response to hyaluronic acid dermal fillers // *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017. Vol. 5, N 12. P. e1532. doi: 10.1097/GOX.0000000000001532

18. Al-Shraim M., Jaragh M., Geddie W. Granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid (Restylane) diagnosed by fine needle biopsy // *J Clin Pathol*. 2007. Vol. 60, N 9. P. 1060–1061. doi: 10.1136/jcp.2007.048330

19. Artzi O., Cohen J.L., Dover J.S., et al. Delayed inflammatory reactions to hyaluronic acid fillers: a literature review and proposed treatment algorithm // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020. Vol. 13. P. 371–378. doi: 10.2147/CCID.S247171

20. Lee J.M., Kim Y.J. Foreign body granulomas after the use of dermal fillers: pathophysiology, clinical appearance, histologic features, and treatment // *Arch Plast Surg*. 2015. Vol. 42, N 2. P. 232–239. doi: 10.5999/aps.2015.42.2.232

21. Hatcher J.L., Goldman N.D. Recognition and treatment of non-infectious hyaluronic acid reactions // *J Dermatolog Treat*. 2014. Vol. 25, N 6. P. 513–515. doi: 10.3109/09546634.2012.703307

22. Artzi O., Loizides C., Verner I., Landau M. Resistant and recurrent late reaction to hyaluronic acid-based gel // *Dermatol Surg*. 2016. Vol. 42, N 1. P. 31–37. doi: 10.1097/DSS.0000000000000562

23. Bitterman-Deutsch O., Kogan L., Nasser F. Delayed immune mediated adverse effects to hyaluronic acid fillers: report of five cases and review of the literature // *Dermatol Rep*. 2015. Vol. 7, N 1. P. 5851. doi: 10.4081/dr.2015.5851

24. Sanchez O., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C., et al. Study of biomaterial-induced macrophage activation, cell-mediated immune response and molecular oxidative damage in patients with dermal bioimplants // *Immunobiology*. 2012. Vol. 217, N 1. P. 44–53. doi: 10.1016/j.imbio.2011.08.003

25. Romagnoli M., Belmontesi M. Hyaluronic acid-based fillers: theory and practice // *Clin Dermatol*. 2008. Vol. 26, N 2. P. 123–159. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.09.001

26. Tezel A., Fredrickson G.H. The science of hyaluronic acid

dermal fillers // *J Cosmet Laser Ther*. 2008. Vol. 10, N 1. P. 35–42. doi: 10.1080/14764170701774901

27. Friedman P.M., Mafong E.A., Kauvar A.N., Geronemus R.G. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation // *Dermatol Surg*. 2002. Vol. 28, N 6. P. 491–494. doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.01251.x

28. Tseng C.H., Chen A.M., Chang J.Y. Hyaluronic acid injection-induced delayed-onset foreign body granuloma // *J Dental Sci*. 2015. Vol. 10, N 3. P. 341–343. doi: 10.1016/j.jds.2015.03.008

29. Cassuto D., Sundaram H. A problem-oriented approach to nodular complications from hyaluronic acid and calcium hydroxylapatite fillers: classification and recommendations for treatment // *Plast Reconstr Surg*. 2013. Vol. 132, N 2. P. 48–58. doi: 10.1097/PRS.0b013e31829e52a7

30. Иконникова Е.В., Круглова Л.С., Зубарев А.В. и др. Применение ультразвука для дифференциальной диагностики осложнений после контурной инъекционной пластики: клинический случай // *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2019. №3. С. 70–74. doi: 10.17116/plast.hirurgia201903170

31. Иконникова Е.В., Зубарев А.В., Поткин С.Б., Гаранкин Н.А. Ультразвуковая диагностика и терапия в косметологической практике // *Физиотерапевт*. 2019. №4. С. 72–75.

32. Chiang Y.Z., Pierone G., Al-Niimi F. Dermal fillers: pathophysiology, prevention and treatment of complications // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017. Vol. 31, N 3. P. 405–413. doi: 10.1111/jdv.13977

33. Hartmann D., Ruzicka T., Gauglitz G.G. Complications associated with cutaneous aesthetic procedures // *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015. Vol. 13, N 8. P. 778–786. doi: 10.1111/ddg.12757

34. Snozzi P., van Loghem J.A. Complication management following rejuvenation procedures with hyaluronic acid fillers – an algorithm-based approach // *Plas Reconstr Surg Glob Open*. 2018. Vol. 6, N 12. P. e2061. doi: 10.1097/GOX.0000000000002061

35. Иконникова Е.В., Круглова Л.С. Отсроченный иммуновоспалительный ответ после введения филлера на основе гиалуроновой кислоты: клинический случай // *Фарматека*. 2019. №8. С. 88–91. doi: 10.18565/pharmateka

REFERENCES

1. Procedural Statistics. Cosmetic surgery national data bank statistics. Surgery ASoAP; 2019. Available from: <http://www.surgery.org/media/statistics>
2. Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):241–258. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.02.001
3. Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:295–316. doi: 10.2147/CCID.S50546
4. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part I. *Aesthet Surg J*. 2013;33(4):561–575. doi: 10.1177/1090820X13484492
5. Иконникова Е.В., Круглова Л.С. Рецидивирующая воспалительная реакция после коррекции носослезной борозды филлером на основе гиалуроновой кислоты: клинический случай. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2020;19(4):558–662. (In Russ).
6. Rzany B, DeLorenzi C. Understanding, avoiding, and managing severe filler complications. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(5):196–203. doi: 10.1097/PRS.0000000000001760
7. Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Late-onset inflammatory adverse reactions related to soft tissue filler injections. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(1):97–108. doi: 10.1007/s12016-012-8348-5
8. Dayan SH. Complications from toxins and fillers in the dermatology clinic: recognition, prevention, and treatment. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2013;21(4):663–673. doi: 10.1016/j.fsc.2013.07.008
9. Arron ST, Neuhaus IM. Persistent delayed-type hypersensitivity reaction to injectable non-animal-stabilized hyaluronic acid. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6(3):167–171. doi: 10.1111/j.1473-2165.2007.00331.x
10. Rongioletti F. Granulomatous reactions from aesthetic dermal micro-implants. *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135(1 Pt 2):1S59–65. doi: 10.1016/S0151-9638(08)70213-8
11. Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Plast Surg Nurs*. 2015;35(1):13–32. doi: 10.1097/PSN.0000000000000087
12. Beleznay K, Carruthers JD, Carruthers A, et al. Delayed-onset nodules secondary to a smooth cohesive 20 mg/ml hyaluronic acid

filler: cause and management. *Dermatol Surg.* 2015;41(8):929–939. doi: 10.1097/DSS.0000000000000418

13. De Boulle K, Heydenrych I. Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2015;8:205–214. doi: 10.2147/CCID.S80446

14. Sadeghpour M, Quatrano NA, Bonati LM, et al. Delayed-onset nodules to differentially crosslinked hyaluronic acids: comparative incidence and risk assessment. *Dermatol Surg.* 2019;45(8):1085–1094. doi: 10.1097/DSS.0000000000001814

15. Ozturk CN, Li Y, Tung R, et al. Complications following injection of soft-tissue fillers. *Aesthet Surg J.* 2013;33(6):862–877. doi: 10.1177/1090820X13493638

16. Lemperle G, Gauthier-Hazan N. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 2. Treatment options. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(6):1864–1873. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181858f4f

17. Bhojani-Lynch T. Late-onset inflammatory response to hyaluronic acid dermal fillers. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017;5(12):e1532. doi: 10.1097/GOX.0000000000001532

18. Al-Shraim M, Jaragh M, Geddie W. Granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid (Restylane) diagnosed by fine needle biopsy. *J Clin Pathol.* 2007;60(9):1060–1061. doi: 10.1136/jcp.2007.048330

19. Artzi O, Cohen JL, Dover JS, et al. Delayed inflammatory reactions to hyaluronic acid fillers: a literature review and proposed treatment algorithm. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2020;13:371–378. doi: 10.2147/CCID.S247171

20. 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(2):232–239. doi: 10.5999/aps.2015.42.2.232

21. Hatcher JL, Goldman ND. Recognition and treatment of non-infectious hyaluronic acid reactions. *J Dermatolog Treat.* 2014;25(6):513–515. doi: 10.3109/09546634.2012.703307

22. Artzi O, Loizides C, Verner I, Landau M. Resistant and recurrent late reaction to hyaluronic acid-based gel. *Dermatol Surg.* 2016;42(1):31–37. doi: 10.1097/DSS.0000000000000562

23. Bitterman-Deutsch O, Kogan L, Nasser F. Delayed immune mediated adverse effects to hyaluronic acid fillers: report of five cases and review of the literature. *Dermatol Rep.* 2015;7(1):5851. doi: 10.4081/dr.2015.5851

24. Sanchez O, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, et al. Study of biomaterial-induced macrophage activation, cell-mediated

immune response and molecular oxidative damage in patients with dermal bioimplants. *Immunobiology.* 2012;217(1):44–53. doi: 10.1016/j.imbio.2011.08.003

25. Romagnoli M, Belmontesi M. Hyaluronic acid-based fillers: theory and practice. *Clin Dermatol.* 2008;26(2):123–159. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.09.001

26. Tezel A, Fredrickson GH. The science of hyaluronic acid dermal fillers. *J Cosmet Laser Ther.* 2008;10(1):35–42. doi: 10.1080/14764170701774901

27. Friedman PM, Mafong EA, Kauvar AN, Geronemus RG. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg.* 2002;28(6):491–494. doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.01251.x

28. Tseng CH, Chen AM, Chang JY. Hyaluronic acid injection-induced delayed-onset foreign body granuloma. *J Dental Sci.* 2015;10(3):341–343. doi: 10.1016/j.jds.2015.03.008

29. Cassuto D, Sundaram H. A problem-oriented approach to nodular complications from hyaluronic acid and calcium hydroxylapatite fillers: classification and recommendations for treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(2):48–58. doi: 10.1097 / PRS.0b013e31829e52a7

30. Ikonnikova EV, Kruglova LS, Zubarev AV, et al. Application of ultrasound for differential diagnosis of complications after contour injection plastic surgery: a clinical case. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine.* 2019;(3):70–74. (In Russ). doi: 10.17116/plast.hirurgia201903170

31. Ikonnikova EV, Zubarev AV, Potkin SB, Garankin NA. Ultrasound diagnostics and therapy in cosmetology practice. *Physiotherapist. Russian Journal.* 2019;(4):72–75. (In Russ).

32. Chiang YZ, Pierone G, Al-Niemi F. Dermal fillers: pathophysiology, prevention and treatment of complications. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(3):405–413. doi: 10.1111/jdv.13977

33. Hartmann D, Ruzicka T, Gauglitz GG. Complications associated with cutaneous aesthetic procedures. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(8):778–786. doi: 10.1111/ddg.12757

34. Snozzi P, van Loghem JA. Complication management following rejuvenation procedures with hyaluronic acid fillers – an algorithm-based approach. *Plas Reconstr Surg Glob Open.* 2018;6(12):e2061. doi: 10.1097/GOX.0000000000002061

35. Ikonnikova EV, Kruglova LS. Determined immunosuppressive response after introduction of fillers based on hyaluronic acid: clinical case. *Pharmacy.* 2019;(8):88–91. doi: 10.18565/pharmateca. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Иконникова Евгения Владимировна**, к.м.н., доцент; адрес: Российская Федерация, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8813-9132>; eLibrary SPIN: 9210-8396; e-mail: evikonnikova@bk.ru

Мантурова Наталья Евгеньевна, д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4281-1947>; eLibrary SPIN: 5232-0412; e-mail: manturovane@mail.ru

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>; eLibrary SPIN: 1107-4372; e-mail: kruglovals@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

* **Evgeniya V. Ikonnikova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 19, Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8813-9132>; eLibrary SPIN: 9210-8396; e-mail: evikonnikova@bk.ru

Natalia E. Manturova, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4281-1947>; eLibrary SPIN: 5232-0412; e-mail: manturovane@mail.ru

Larisa S. Kruglova, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>; eLibrary SPIN: 1107-4372; e-mail: kruglovals@mail.ru

* The author responsible for the correspondence