



<sup>1</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>3</sup> Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр эндокринологии

# От стремления изменить внешность до паратгормон-независимой гиперкальциемии: осложнения косметологических инъекций

Л.В. Егшатын, к.м.н.<sup>1, 2, 3</sup>, А.А. Возняк<sup>2</sup>, М.И. Евлоева<sup>2</sup>, Ф.Г. Марданова<sup>2</sup>,  
А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.<sup>1, 2</sup>

Адрес для переписки: Лилит Ваниковна Егшатын, lilit.egshatyan@yandex.ru

Для цитирования: Егшатын Л.В., Возняк А.А., Евлоева М.И. и др. От стремления изменить внешность до паратгормон-независимой гиперкальциемии: осложнения косметологических инъекций // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 25. С. 56–60.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-25-56-60

*Пластические операции и косметические процедуры, количество которых в последние годы увеличивается в геометрической прогрессии, а также связанные с ними осложнения дополнили список причин развития паратгормон-независимой гиперкальциемии. Так, одним из отсроченных осложнений инъекций силикона, парафинового масла, полиметиметакрилата является именно гиперкальциемия. Тяжелая, а иногда опасная для жизни гиперкальциемия может развиваться через несколько лет после косметологических процедур. Она является результатом гранулематозного воспаления и чаще всего экстраренального синтеза кальцитриола активированными макрофагами. Поэтому косметическая постинъекционная гранулема должна рассматриваться как причина гиперкальциемии, особенно у женщин среднего возраста, не имеющих паратгормон-опосредованную гиперкальциемию или гиперкальциемию в исходе паранеопластических процессов.*

**Ключевые слова:** кальций, силикон, филлер, паратгормон-независимая гиперкальциемия, кальцитриол

## Введение

Актуальность проблемы синдрома гиперкальциемии в современной медицине вызвана прежде всего социальными и экономическими последствиями. В большинстве случаев незначительное повышение уровня кальция в крови протекает бессимптомно или малосимптомно и не несет опасности для жизни. Значительное повышение кальциемии нарушает работу жизненно важных органов и систем, в первую очередь центральной нервной систе-

мы, сердечно-сосудистой системы и почек.

Гиперкальциемия – патологическое состояние, при котором концентрация кальция в крови превышает референсный диапазон. Уровень общего кальция более 2,6 ммоль/л, а ионизированного – более 1,3 ммоль/л [1]. Необходимо отметить, что референсные значения могут различаться в разных лабораториях.

К основным механизмам повышения концентрации кальция в крови относятся увеличение его

абсорбции в желудочно-кишечном тракте, резорбции костной ткани и снижение почечной экскреции кальция.

Распространенность гиперкальциемии среди населения составляет до 1 случая на 1000 населения [1]. При этом на нее приходится примерно 0,6% всех случаев острых состояний.

У врачей термин «гиперкальциемия» чаще ассоциируется с первичным гиперпаратиреозом. При подтвержденной гиперкальциемии с целью диагностики первичного гиперпаратиреоза показано определение уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови. Первичный гиперпаратиреоз может быть как спорадическим заболеванием, так и заболеванием в рамках наследственных синдромов [2]. Наряду с гиперпаратиреозом среди причин гиперкальциемии доминирует паранеопластический процесс (до 90%) [3]. Распространенность гиперкальциемии при паранеопластических процессах до широкого применения препаратов, ингибирующих резорбцию костной ткани, составляла от 5 до 30%. Согласно результатам исследования, недавно проведенного в США, частота встречаемости гиперкальциемии составила 2,0–2,8%. При этом она варьировалась от 1,4–2,1%



при раке предстательной железы до 7,5–10,2% при множественной миеломе [4–7]. Важно подчеркнуть, что в данном исследовании оценивалась гиперкальциемия у пациентов с онкологическими заболеваниями, а не гиперкальциемия в исходе онкологического процесса, поэтому распространенность истинной гиперкальциемии, обусловленной паранеопластическим процессом, вероятно, будет ниже. Анализ причин развития гиперкальциемии у 642 пациентов с онкопатологией показал, что в одной трети случаев она не была вызвана паранеопластическим процессом [8].

К паратгормон-независимым причинам гиперкальциемии также относят метафизарную хондродисплазию Янсена, гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез и др.), синдром Вильямса, применение рекомбинантного человеческого паратиреоидного гормона, интоксикацию витаминами А и D, препаратами алюминия при хронической почечной недостаточности, прием тиазидных диуретиков, эндокринные заболевания (тиреотоксикоз, надпочечниковая недостаточность), низкообменную почечную остеоидрофию при хронической почечной недостаточности, острую почечную недостаточность в полиурическую фазу, иммобилизацию, молочнокислотный синдром, врожденный дефицит лактазы [2].

На сегодняшний день установлена еще одна причина паратгормон-независимой гиперкальцие-

мии – косметические процедуры. Обнаружено, что одним из отсроченных осложнений инъекций силикона, парафинового масла, полиметиметакрилата является гиперкальциемия.

### Эпидемия косметических процедур

Во всем мире в геометрической прогрессии увеличивается количество проводимых пластических операций и косметических процедур. Так, в 2013 г. было проведено более чем 11 млн косметических вмешательств. Порядка 1,4 млн из них – на территории США [9]. В настоящее время все большую популярность приобретают дермальные филлеры из-за низкой цены и небольшого восстановительного периода после процедуры по сравнению с инвазивной хирургией [10]. Такие филлеры, как коллаген, гиалуроновая кислота и полиметиметакрилат, утверждены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, ветеринарии, а также косметическими, табачными и иными изделиями на территории США (Food and Drug Administration – FDA) только для увеличения частей лица и задней поверхности рук. Использование бионедegradуемого силикона независимо от области введения эксперты FDA не одобрили [11]. Несмотря на отсутствие одобрения со стороны FDA, указанные филлеры часто применяют для увеличения груди и ягодиц. Так, в 2013 г. в США было проведено

около 313 тыс. процедур по увеличению груди и 12 тыс. процедур по увеличению ягодиц, в том числе с использованием инкапсулированных филлеров [9].

В настоящее время на рынке представлено более 50 марок, выпускающих свыше 160 инъекционных косметических составов для контурной пластики [10].

### Осложнения

Косметические инъекции могут стать причиной различных осложнений, включая постинъекционные аллергические реакции, абсцесс, гематомы, некроз тканей, миграцию имплантов и гранулематозное воспаление. Бесконтрольное использование инъекционных средств вне общепринятых медицинских рекомендаций еще больше увеличивает потенциальный риск развития осложнений.

В 1948 г. E. Frisch и соавт. описали силикон как инертный материал [12]. С тех пор интерес к силикону и его использованию в косметических целях только возрастал. Однако до сих пор неизвестны его долгосрочные побочные эффекты. Применение жидкого инъекционного силикона было запрещено FDA еще в 1991 г. Несмотря на это, его использование продолжается. Впервые об образовании гранулемы при использовании силикона сообщили в 1964 г. L.H. Winer и соавт. [13]. Они описали три доказанных результатами биопсии случая образования гранулемы после инъекции силикона и назвали их силикономами.

Инъекционно-индуцированное кальцитриол-опосредованное гранулематозное воспаление инородного тела после косметических инъекций отмечается в 0,02–1,00% случаев. Формирование постинъекционных гранул объясняется наличием примесей, неравномерностью и объемом вводимых филлеров [14]. Первый случай гранулемы индуцированной гиперкальциемии при введении силикона описан в 1984 г. R.M. Pearl и соавт. [15]. Это был транссексуал, которому выполнялись множест-

В настоящее время все большую популярность приобретают дермальные филлеры из-за низкой цены и небольшого восстановительного периода после процедуры по сравнению с инвазивной хирургией. Такие филлеры, как коллаген, гиалуроновая кислота и полиметиметакрилат, утверждены FDA только для увеличения разных частей лица и задней поверхности рук. Использование бионедegradуемого силикона независимо от области введения экспертами FDA не одобрено. Несмотря на отсутствие одобрения со стороны FDA, указанные филлеры часто применяют для увеличения груди и ягодиц



венные инъекции филлера, содержащего силикон и стероиды, для контурной пластики тела. В 2014 г. A.L. Negri и соавт. впервые описали случай индуцированной полиметиметакрилатом гиперкальциемии [16].

Полагают, что в основе гранулематозного воспаления лежит аутоиммунная реакция на силикон, вызывающая активацию макрофагов и высвобождение цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкины 1 и 6. Механизм подобен образованию гранулемы при саркоидозе. Кроме того, отмечается схожая гистологическая морфология. Гиперактивность экстра-ренального CYP27B1, известного как 1- $\alpha$ -гидроксилаза, в активированных макрофагах гранулем приводит к патологической продукции кальцитриола и последующей гиперкальциемии [17, 18]. Тем не менее уровень кальцитриола может не повышаться, в отличие от увеличения активности фермента, особенно при дефиците 25-гидроксилютеалькальциферола [19]. Эти данные свидетельствуют о кальцитриол-опосредованном паратгормон-независимом механизме развития гиперкальциемии, которая характерна для любой типичной гранулематозной реакции [20]. В этом случае крайне важно исключить связанное с саркоидозом, бериллиозом избыточное образование кальцитриола.

Гиперкальциемия часто проявляется спустя годы после косметических инъекций и может иметь достаточно тяжелое течение с развитием почечной недостаточности, гиперкальциемического криза, а также стать причиной летального исхода.

### **Гиперкальциемия: лечебно-диагностический подход**

На сегодняшний день рекомендации по ведению пациентов с тяжелой и рефрактерной гиперкальциемией отсутствуют.

Тем не менее получены данные об эффективности некоторых вмешательств. В. J. Edwards и соавт. сообщили об успешном

лечении гиперкальциемии, рефрактерной к медикаментозному лечению, с помощью хирургической резекции гранулем [21]. Однако резекция часто не представляется возможной или объем операции бывает неполным из-за диффузной инфильтративной природы гранулем.

В 2018 г. N. Tachamo и соавт. опубликовали систематический обзор по косметической постинъекционной гиперкальциемии [22]. Он включал данные 23 пациентов в возрасте  $49,0 \pm 14,7$  года. 18 (78,26%) из них женщины, включая шесть трансгендерных. Преимущественно использовались силикон, полиметиметакрилат, минеральное и парафиновое масло (43,48, 30,43, 8,7 и 8,7% соответственно). Чаще всего импланты вводились в ягодицы и грудь (69,57 и 39,13% соответственно). Девяти (39,13%) пациентам препарат вводили внутримышечно, восьми (34,78%) – подкожно, шестью (26,09%) – обоими способами. Гиперкальциемия развивалась в среднем через  $7,96 \pm 7,19$  года (от нескольких месяцев до 28 лет) после первых процедур. Средний уровень ионизированного кальция составил  $2,19 \pm 0,61$  ммоль/л, уровень скорректированного на альбумин общего кальция –  $3,43 \pm 0,31$  ммоль/л. В девяти случаях скорректированный кальций не представлялось возможным, поэтому авторы исследования установили средний уровень общего кальция, который составил  $3,39 \pm 0,34$  ммоль/л. Не во всех статьях, вошедших в обзор, были указаны уровни витаминов D. Концентрация 1,25-дигидроксилютеалькальциферола (кальцитриола) была как в пределах референсных значений (у семи пациентов из 20), так и выше нормы (у 13 пациентов из 20). Уровень 25-гидроксилютеалькальциферола (кальцидиола) был низким у 13 пациентов и нормальным у шести из 19. Уровень паратиреоидного гормона представлен в 22 случаях. В 18 из них отмечена супрессия, в четырех – норма. Описано также развитие гиперкальциемии у одного пациента,

получавшего золедроновую кислоту для лечения остеопороза.

Клиническая картина была характерной для повышенного уровня кальция в сыворотке крови: усталость, слабость, обезвоживание, тошнота, боли в животе, запор, полиурия, никтурия, снижение когнитивной функции и потеря веса (у 73,91%). Только у двух (8,70%) пациентов появились постинъекционные местные реакции. В пяти случаях сообщалось о проведении сканирования с использованием галлия. В местах инъекций наблюдалось повышенное поглощение препарата. В восьми случаях использовали позитронно-эмиссионную компьютерную томографию. В семи (87,5%) выявлена повышенная метаболическая активность в местах инъекций. Биопсия пораженной кожи или лимфатического узла выполнена в 20 случаях. Гранулематозное воспаление обнаружено у 19 (95%) пациентов. У одного больного результат был неинформативным. В трех случаях проводилось иммунохимическое окрашивание, по результатам которого выявлена выраженная экспрессия CYP27B1.

Для лечения гиперкальциемии использовали регидратацию и глюкокортикостероиды (86,96%), бифосфонаты (памидроновая или золедроновая кислота) (52,17%) и деносумаб (4,35%). Два пациента получали кальцитонин, один – кетоназол в дополнение к глюкокортикостероидам. Необходимо отметить, что были случаи резистентной гиперкальциемии, несмотря на применение стероидов и кальцитонина. У одного пациента удалось снизить уровень кальция только после присоединения кетоназола в дозе 200 мг каждые восемь часов. Хирургическое удаление гранулем проведено только в двух случаях. Однако объем операции был неполным из-за фрагментации и инкапсулирования материала в одном случае и большой гранулематозной инфильтрации в другом. Рецидивирующая гиперкальциемия наблюдалась в десяти (45,45%)



из 22 случаев. Почечная недостаточность признана наиболее частым осложнением – зарегистрирована у 14 (82,35%) пациентов из 17. Кроме того, она была связана с двумя летальными исходами [22].

Согласно данным литературы, применение компьютерной или магнитно-резонансной томографии не всегда позволяет выявить гранулему в отличие от использования позитронно-эмиссионной томографии. Для установления диагноза может потребоваться гистологическое исследование, которое, как ожидается, выявит кистозную и макрофагальную гранулему с образованием микроцист с вакуолями в дерме, что придает ей вид швейцарского сыра [23].

Для коррекции гиперкальциемии проводится стандартная регидратационная терапия, применяются глюкокортикостероиды, которые снижают уровень кальция за счет уменьшения образования кальцитриола активированными мононуклеарными клетками [24]. При необходимости используют бисфосфонаты и деносумаб. Роль кальциметиков сомнительна, поскольку они воздействуют на кальций-чувствительный рецептор околотитовидных желез и одновременно снижают уровень паратиреоидного гормона, который и так низкий, кальция и фосфора. Учитывая антагонистические

к паратгормону эффекты кальцитонина, он также считается достаточно эффективным при гиперкальциемии такого генеза [25]. Кетоконазол обладает ингибирующим эффектом в отношении 1- $\alpha$ -гидроксилазы и имеет некоторое преимущество при лечении гиперкальциемии при саркоидозе, следовательно, и при силиконовой гранулеме [26]. F.R. Pasternack и соавт. описали успешное применение этанерцепта, моноклонального антитела, для лечения двух пациентов с рефрактерной гиперкальциемией вследствие инъекций силикона [27]. Попытки хирургической резекции были безуспешны ввиду возможной миграции препарата.

#### Редкие причины развития гиперкальциемии

Y. Niharika и соавт. определили редкие причины развития гиперкальциемии, связанные с повышенным уровнем 1,25-дигидроксикальциферола [25]:

- гранулематоз Вегенера;
- болезнь кошачьих царапин;
- болезнь Крона;
- острая гранулематозная пневмония;
- печеночный гранулематоз при хроническом диализе;
- тальк-ассоциированный гранулематоз;
- силикон- и парафин-ассоциированный гранулематоз;
- саркоидоз;
- бериллиоз;

- липоидная пневмония;
- подкожный жировой некроз новорожденного;
- терапия бациллой Кальметта – Герена;
- терапия 8-Cl-цАМФ.

#### Заключение

Учитывая увеличивающееся во всем мире количество проводимых косметических инъекционных процедур, при обнаружении паратгормон-независимой гиперкальциемии в сочетании с повышенным или нормальным уровнем кальцитриола и в отсутствие паранеопластического процесса следует тщательно собирать косметологический анамнез пациента. Необходимо помнить, что тяжелая и жизнеугрожающая гиперкальциемия может развиваться через несколько лет после проведения процедуры. Основным осложнением гиперкальциемии является почечная недостаточность. Часто лечение силикон-индуцированной гиперкальциемии неэффективно, поскольку хирургическое удаление силикона не приносит желаемого результата из-за его миграции в соседние области, а консервативное лечение направлено только на контроль гиперкальциурии и гиперкальциемии. ☼

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

#### Литература

1. Dent D.M., Miller J.L., Klaff L., Barron J. The incidence and causes of hypercalcaemia // Postgrad. Med. J. 1987. Vol. 63. № 743. P. 745–750.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62. № 6. С. 40–77.
3. Approach to Hypercalcemia / eds. L.J. De Groot, G. Chrousos, K. Dungan et al. South Dartmouth (MA): MDText.com. Inc., 2000.
4. Basso U., Maruzzo M., Roma A. et al. Malignant hypercalcemia // Curr. Med. Chem. 2011. Vol. 18. № 23. P. 3462–3467.
5. Body J.J. Hypercalcemia of malignancy // Semin. Nephrol. 2004. Vol. 24. № 1. P. 48–54.
6. Jick S., Li L., Gastanaga V.M., Liede A. Prevalence of hypercalcemia of malignancy among cancer patients in the UK: analysis of the clinical practice research datalink database // Cancer Epidemiol. 2015. Vol. 39. № 6. P. 901–907.
7. Gastanaga V.M., Schwartzberg L.S., Jain R.K. et al. Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States // Cancer Med. 2016. Vol. 5. № 8. P. 2091–2100.
8. Soyfoo M.S., Brenner K., Paesmans M., Body J.J. Non-malignant causes of hypercalcemia in cancer patients: a frequent and neglected occurrence // Support. Care Cancer. 2013. Vol. 21. № 5. P. 1415–1419.
9. <http://www.isaps.org/Media/Default/global-statistics/2014%20ISAPS%20Global%20Stat%20Results.pdf>.





10. Funt D., Pavicic T., 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.
11. FDA. Soft tissue fillers (Dermal fillers) // <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/CosmeticDevices/WrinkleFillers/ucm2007470.htm#Materials>.
12. Frisch E. Technology of silicones in biomedical applications // Biomaterials in Reconstructive Surgery / ed. L. Rubin. St. Louis: Mosby, 1983.
13. Winer L.H., Sternberg T.H., Lehman R., Ashley F.L. Tissue reactions to injected silicone liquids: a report of three cases // Arch. Dermatol. 1964. Vol. 90. P. 588–593.
14. Lemperle G., Gauthier-Hazan N., Wolters M. et al. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 1 // Plast. Reconstr. Surg. 2009. Vol. 123. № 6. P. 1842–1863.
15. Pearl R.M., Laub D.R., Kaplan E.N. Complications following silicone injections for augmentation of the contours of the face // Plast. Reconstr. Surg. 1978. Vol. 61. № 6. P. 888–891.
16. Negri A.L., Rosa Diez G., Del Valle E. et al. Hypercalcemia secondary to granulomatous disease caused by the injection of methacrylate: a case series // Clin. Cases Miner. Bone Metab. 2014. Vol. 11. № 1. P. 44–48.
17. Hindi S.M., Wang Y., Jones K.D. et al. A case of hypercalcemia and overexpression of CYP27B1 in skeletal muscle lesions in a patient with HIV infection after cosmetic injections with polymethylmethacrylate (PMMA) for wasting // Calcif. Tissue Int. 2015. Vol. 97. № 6. P. 634–639.
18. Singapuri S., Patel D., Rahbari-Oskoui F. Hypercalcemia associated with gluteal silicone injections: a case report // Am. J. Kidney Dis. 2010. Vol. 55. Abstr. 285. P. B103.
19. Visnyei K., Samuel M., Heacock L., Cortes J.A. Hypercalcemia in a male-to-female transgender patient after body contouring injections: a case report // J. Med. Case Rep. 2014. Vol. 8. ID 71.
20. Granda M.L., Huang L.E. Silicone injection-related granulomatous hypercalcemia // Am. J. Med. Sci. 2017. Vol. 353. № 5. P. 492–494.
21. Edwards B.J., Saraykar S., Sun M. et al. Resection of granulomatous tissue resolves silicone induced hypercalcemia // Bone Rep. 2015. Vol. 5. P. 163–167.
22. Tachamo N., Donato A., Timilsina B. Hypercalcemia associated with cosmetic injections: a systematic review // Eur. J. Endocrinol. 2018. Vol. 178. № 4. P. 425–430.
23. Mustacchio V., Cabibi D., Minervini M.I. et al. A diagnostic trap for the dermatopathologist: granulomatous reactions from cutaneous microimplants for cosmetic purposes // J. Cutan. Pathol. 2007. Vol. 34. № 3. P. 281–283.
24. Sandler L.M., Winearls C.G., Fraher L.J. et al. Studies of the hypercalcaemia of sarcoidosis: effect of steroids and exogenous vitamin D3 on the circulating concentrations of 1,25-dihydroxy vitamin D3 // Q. J. Med. Spring. 1984. Vol. 53. № 210. P. 165–180.
25. Yedla N., Perez E., Lagari V., Ayala A. Silicone granulomatous inflammation resulting in hypercalcaemia: review of literature // AACCE Clin. Case Rep. 2019. Vol. 5. № 2. P. e119–e123.
26. Conron M., Beynon H.L. Ketoconazole for the treatment of refractory hypercalcemic sarcoidosis // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2000. Vol. 17. № 3. P. 277–280.
27. Pasternack F.R., Fox L.P., Engler D.E. Silicone granulomas treated with etanercept // Arch. Dermatol. 2005. Vol. 141. № 1. P. 13–15.

## From the Desire to Change Appearance to Parathyroid Hormone-Independent Hypercalcemia: Complications of Cosmetic Injections

L.V. Egshatyan, PhD<sup>1,2,3</sup>, A.A. Voznyak<sup>2</sup>, M.I. Yevloyeva<sup>2</sup>, F.G. Mardanova<sup>2</sup>, A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>3</sup> National Medical Research Center for Endocrinology

Contact person: Lilit V. Egshatyan, lilit.egshatyan@yandex.ru

*Plastic surgery and cosmetic procedures, the number of which has been increasing exponentially in recent years, as well as related complications, have added to the list of parathyroid hormone-independent hypercalcemia causes. So, one of the delayed complications of silicone, paraffin oil, and polymethylmethacrylate injections is hypercalcemia. Severe and sometimes life-threatening hypercalcemia can develop several years after cosmetic procedures. It is the result of granulomatous inflammation and most often extrarenal calcitriol synthesis by activated macrophages. Therefore, cosmetic post-injection granuloma should be considered as a cause of hypercalcemia, especially in middle-aged women who do not have parathyroid-mediated hypercalcemia or hypercalcemia in the outcome of paraneoplastic processes.*

**Key words:** calcium, silicone, filler, parathyroid hormone-independent hypercalcemia, calcitriol