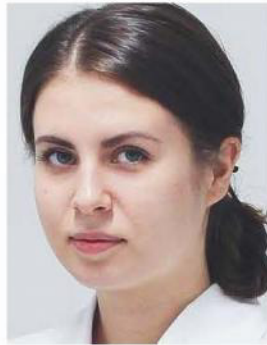


# СИНДРОМ ШОНФЕЛЬДА В КОСМЕТОЛОГИИ: *случай из практики*

Сегодня врачи сталкиваются с нежелательными явлениями после введения филлеров, которых раньше у пациентов не было. К таким — еще мало изученным осложнениям — относится синдром Шонфельда. Проблема заключается и в том, что пока непонятно, является ли этот синдром осложнением (например, после контурной пластики) или самостоятельным заболеванием. Как же действовать практикующему специалисту в такой неоднозначной ситуации?



### **ИРИНА ГОЛЕЩИКИНА,**

косметолог, дерматолог, ассистент кафедры дерматологии и косметологии ТГМУ, главный врач клиники «Студия эстетической медицины», главный внештатный косметолог Департамента здравоохранения Приморского края, эксперт Росздравнадзора по профилю «Косметология»

### **АЛИНА СЕРГИЕНКО,**

косметолог, дерматолог, ассистент кафедры дерматологии и косметологии ТГМУ Владивосток

**В**рачи нашей клиники совместно с ревматологическим отделением Городской клинической больницы №2 Владивостока провели анализ 11 пациентов, обратившихся в больницу с клинической картиной, сходной с аутоиммунным воспалительным синдромом, индуцированным адъювантами\* (ASIA — Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants, или синдромом Шонфельда). Основные жалобы пациентов включали: артралгии, миалгии, необоснованную лихорадку, хроническую усталость, изменения кожи лица и зоны декольте по типу возникновения экземы или эритемы, а также распространенную лимфаденопатию. Мы попытались максимально приблизить критерии включения в исследование к манифестации ASIA, исключив все возможные сопутствующие заболевания. Главными критериями выбора являлись: интрадермальное введение па-

циентам гиалуроновой кислоты в предшествующие 2 года и отсутствие объективной причины возникновения вышеуказанных симптомов.

же выявление LE-клеток, специфичных для системных заболеваний соединительной ткани. При этом никаких поражений органов-мишеней обнаружено



**На сегодняшний день доказано, что адъювантами, способными приводить к развитию синдрома Шонфельда, являются соли алюминия, сквален, силикон, а также различные вещества, входящие в состав вакцин.**

Был проведен широкий спектр обследований, включая развернутый биохимический и клинический анализ крови, УЗИ внутренних органов и суставов. Обратило на себя внимание повышение у всех пациентов уровня показателей, ответственных за системное воспаление, а так-

же выявление LE-клеток, специфичных для системных заболеваний соединительной ткани. При этом никаких поражений органов-мишеней обнаружено не было. Напрашивается вывод, что у пациентов имеются поражения, носящие преимущественно системный характер и не поддающиеся четкой классификации. Кроме того, на данном этапе исследования невозможно выявить поражения органов-мишеней, соответствующих системным заболеваниям соединительной ткани. С наибольшей вероятностью можно предположить, что все отклонения от нормы — не что иное, как

\* Адъювант (adjuvant) — соединение или комплекс веществ, используемое для регуляции иммунологической реактивности посредством усиления иммунного ответа.



системная реакция организма на местное введение гиалуроновой кислоты.

## СИНДРОМ ШОНФЕЛЬДА

Синдром Шонфельда, известный как синдром ASIA, описан израильским иммунологом Иегудой Шонфельдом в 2011 г. Предположительно это аутоиммунное заболевание, провоцируемое адъювантами. На сегодняшний день абсолютно доказано, что адъювантами, способными привести к развитию синдрома ASIA, являются соли алюминия, сквален, силикон, а также различные вещества, входящие в состав вакцин. Синдром Шонфельда имеет клиническую классификацию. Она включает:

- 1) явления поствакцинации, поскольку любая иммунизация вызывает синтез минимум 9 типов антител, включая волчаночные и антифосфолипидные;
- 2) макрофагиальный миофасцит, причиной которого являются соли алюминия, содержащиеся в некоторых компонентах вакцин;
- 3) синдром войны в Персидском заливе, где основной причиной развития ASIA была вакцинация препаратами на основе сквалена;
- 4) силиконоз, связанный с аутоактивацией иммунитета у пациентов, которым были установлены силиконовые имплантаты.

Данные состояния дебютируют проявлениями системных реакций, сходными с системными заболеваниями соединительной ткани, такими как васкулит, системная красная волчанка, воспалительная миопатия, ревматоидный артрит, синдром Гийена-Барре и др. Однако окончательных доказательств того, что адъювант может выступать в роли этиологического фактора различных системных заболева-



Рис. 1. Физиологические процессы, возникающие в коже после введения адъюванта: активация врожденного и особенно гуморального иммунитета (из журнала *Autoimmunity*).

ний, пока у ученых нет. Хотя недавнее исследование, проведенное Шонфельдом и коллегами, показало вероятность развития даже таких состояний, как аутоиммунный гепатит и аутоиммунная гемолитическая анемия.

## АДЬЮВАНТЫ

Адъюванты — это не только стимуляторы иммунитета, они обладают одной очень важной особенностью — способностью модифицировать иммунный ответ. Во-первых, адъюванты (в нашем случае речь идет о гиалуроновой кислоте) приводят к асептическому воспалению, результатом которого является регенерация и модификация компонентов соединительной ткани.

Во-вторых, они меняют антигенную структуру вводимого компонента, делая его антигенность и иммуногенность наиболее выраженной и привлекательной для клеток гуморального иммунитета.

В-третьих, адъюванты увеличивают время персистирования вводимых компонентов в тканях. Возникает колоссальный риск развития перекрестной ау-

тоиммунной реакции на компоненты собственных продуктов соединительной ткани и особенно на гиалуроновую кислоту. Это особенно актуально для пациентов с уже измененной реакцией иммунитета и для тех, у кого установлены силиконовые импланты. А, как известно, производители ГК стараются сделать ее максимально сходной с антигенной структурной ГК нашего организма, что еще больше повышает этот риск.

## СИЛИКОНОЗ

В начале 90-х годов прошлого века стала появляться информация о возможной аутоактивации иммунитета у пациентов, которым были установлены силиконовые имплантаты. Силикон на настоящий момент признан биоактивным материалом. Во многих исследованиях показано нарастание системного уровня ИЛ-2, антител к силикону, формирование силиконовых гранулем, антинуклеарных (антиядерных) цитоплазматических антител и ревматоидного фактора у пациентов, перенесших постановку силиконовых им-



плантов в период от 12 месяцев до 15 лет. Вероятной причиной является так называемое пассивное течение силикона в окружающие ткани, за пределы формирующейся фиброзной капсулы. Это в свою очередь вызывает генерализацию, персистирование антигена и системный ответ клеток гуморального иммунитета, который и проявляется непосредственно ASIA.

По данным некоторых авторов, риск возникновения ASIA в результате присутствия в организ-

группы риска, — осуществлять более тщательный клинический контроль С-реактивного белка и фибриногена в динамике.

### ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА

Эксперименты показывают, что антитела к ДНК перекрестно реагируют с гиалуроновой кислотой, гепарансульфатом и хондроитин сульфатом. У пациентов с местной гранулематоз-

[Venereology], у 15 из 25 пациентов, получающих внутривенные инъекции гиалуроновой кислоты, наблюдались проявления иммуномодулируемых расстройств. В 2017 г. в крупном скрининге Шонфельда, Ватарда и коллег было признано, что косметические филлеры могут служить триггерами развития системных реакций в 38% случаев.

Проявления ASIA чаще всего не укладываются полностью в схему какого-либо конкретного заболевания соединительной ткани, а представляют собой схожие симптомы, объединенные в группу UCTD (undifferentiated connective tissue disease — недифференцированные заболевания соединительной ткани). Важной клинической особенностью является полная обратимость обсуждаемых реакций под действием нестероидных и стероидных противовоспалительных препаратов. Однако у некоторых пациентов встречаются рецидивы, что необходимо рассматривать как возможный риск перехода в истинное аутоиммунное заболевание.

Гистологическая картина кожи у пациентов с дальнейшим развитием синдрома Шонфельда чаще всего выявляет гранулематозные реакции по типу инородного тела, окруженного эпителиоидными клетками с лейкоцитарной и лимфоидной ин-

« Из проведенных нами наблюдений можно сделать вывод, что гиалуроновая кислота способна выступать в роли адъюванта, провоцирующего развитие синдрома Шонфельда.

ме силикона составляет 0,8%. Но использование силиконовых имплантатов совместно с другими адъювантами повышает риск развития ASIA на 30%. На сегодняшний день существует мнение, что женщины с мутацией HLA-DR53 (определяется по генетическому анализу) потенциально подвержены риску возникновения ASIA, но эти данные противоречивы. Все, что можно сделать для пациентов

ной реакцией и ASIA обнаруживаются антитела против компонентов ГК. В исследовании, проведенном в 2007 г. [Delayed immune-mediated adverse effects related to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers: clinical findings, longterm follow-up and review of the literature/ J. Alijotas-Reig, V. Garcia-Gimenez, JEADV 2008, 22, 150–161, Journal compilation© 2007 European Academy of Dermatology and

**Таблица. Сравнение показателей крови в норме и у пациентов с ASIA**

Лабораторные показатели	С-реактивный белок	Фибриноген	Лактатдегидрогеназа	LE-клетки
Процентное увеличение у пациентов с ASIA	63%	54%	27%	27%
Средние показатели	34 (14.3–67.5)	4.6 (4.2–5.4)	296 (265–311)	



фильтрацией. Именно поэтому возникновение поздних (спустя 5 месяцев и более) узелков и инфильтратов в обязательном порядке должно рассматриваться как фактор риска развития ASIA. Эти пациенты должны оставаться под наблюдением врача не менее года после первого обращения. Поздние подкожные узелки, а также клинические и

лабораторные проявления системных реакций у пациентов с инъекциями гиалуроновой кислоты в анамнезе безусловно должны рассматриваться как проявления ASIA.

Из проведенных нами наблюдений можно сделать вывод, что гиалуроновая кислота способна выступать в роли адьюванта,

провоцирующего развитие ASIA. На настоящий момент нас интересует, является ли повышение уровня показателей, ответственных за системное воспаление, а также выявление LE-клеток у всех наших пациентов дебютом истинного заболевания соединительной ткани или это все-таки обратимые реакции на введение ГК.

### Клинический случай

**Пациентка К., 48 лет,** обратилась в октябре 2016 г. в нашу клинику с жалобой на отек, покраснение, болезненность при пальпации в левой скуловой области.



Фото 1 и 2. Пациентка К., 48 лет, с аутоиммунным воспалительным адьювантиндуцированным синдромом (ASIA, или синдромом Шонфельда), возникшим как осложнение после введения филлера на основе гиалуроновой кислоты.

**Из анамнеза.** В апреле того же года ей был введен филлер на основе гиалуроновой кислоты в левую и правую скуловую области по 0,8 мл и по 0,2 мл в верхнюю треть носогубной складки слева и справа. Через 3–4 недели появилась болезненность и припухлость в области левой носогубной складки. Пациентка обратилась к хирургу. Было произведено вскрытие абсцесса, взят материал на бакте-

риологический посев. Посев стерильный, клинический анализ крови без признаков воспаления. В течение последующих 4 месяцев поочередно возникали подобные асептические абсцессы в левой и правой скуловой области.

Была назначена антибактериальная терапия «Амоксициклом» в дозе 375 мг, 2 раза в сутки, в течение 7 дней. Без эффекта.

**Осмотр.** В левой скуловой области наблюдался очаг воспаления 1,5 x 2 см, теплый на ощупь, болезненный, плотный, в центре присутствовал нормотрофический рубец 0,5 см. В области верхней трети носогубной складки слева и в скуловой области справа — нормотрофический рубец 0,5–0,6 см без признаков воспаления.

**Обследование.** Клинический анализ крови, анализ крови на фибриноген и С-реактивный белок.

**Рекомендовано** обследование у лор-врача, гинеколога.

**Терапия.** «Ципрофлоксацин» по 500 мг, 2 раза в сутки, 10 дней, «Зиртек» 10 мг в сутки, 10 дней. По окончании приема «Ципрофлоксацина» был назначен «Целебрекс» по 200 мг, 1 раз в сутки, 10 дней.


На фоне проводимой терапии произошло вскрытие абсцесса. Пациентка повторно обратилась к хирургу, который произвел дренирование абсцесса с последующим посевом содержимого с определением чувствительности. По данным анализов крови: повышение С-реактивного белка и фибриногена в среднем на 40%.



Пациентка направлена в ревматологическое отделение Краевой клинической больницы №1. После дополнительного обследования был поставлен диагноз «Аутоиммунный воспалитель-

ный адьювантиндуцированный синдром» (ASIA, или синдром Шонфельда).

**Результат.** Терапию можно считать достаточно эффективной: воспали-

ние купировано, рецидивов больше не возникало. Корректировать рубцовые деформации пациентка пока не готова. 

## ЛИТЕРАТУРА

- Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' — autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Journal of autoimm.* — 2011. — Т. 36. — №. 1. — С. 4–8.
- Agmon-Levin N, Hughes G.R.V., Shoenfeld Y. The spectrum of ASIA: "Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants". — 2012. С. 3–5.
- Воробьев А.А., Васильев Н.Н. Адьюванты. — М.: Медицина, 1969. — 206 с.
- Бомфорд Р. Адьюванты. Биотехнол. клеток животных — М., 1989. — Т. 2 — С. 264–280.
- Javierre B.M., Hernando H., Ballestar E. Environmental triggers and epigenetic deregulation in autoimmune disease. *Discov. Med.* — 2012 — Т. 12. — №. 68. — С. 535–545.
- Tervaert J.W.C., Kappel R.M. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome) // *Immunologic research.* — 2013. — Т. 56. — №. 2–3. — С. 293–298.
- Zafirir Y. et al. Autoimmunity following hepatitis B vaccine as part of the spectrum of 'Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants'(ASIA): analysis of 93 cases // *Lupus.* — 2012. — Т. 21. — №. 2. — С. 146–152.
- Serra-Cruz S. et al. Adverse events following immunization with vaccines containing adjuvants // *Immunologic research.* — 2013. — Т. 56. — №. 2–3. — С. 299–303.
- Eisenbarth S.C. et al. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants // *Nature.* — 2008. — Т. 453. — №. 7198. — С. 1122.
- Симбирцев А.С. // *Иммунология.* — 2004. — № 4. — С. 247–251.
- Demento S.L., Eisenbarth S.C., Foellmer H.G. et al. Inflammasome-activating nanoparticles as modular systems for optimizing vaccine efficacy. *Vaccine* — 2009 — Т. 27. — №. 23. — С. 3013–3021.
- Cohen A.D., Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity. *J Autoimmun.* — 1996 — Т. 9. — С. 699–703.
- Cabral A.R., Alcocer-Varela J., Orozco-Topete R., Reyes E., Fernandez Dominguez L., Alarcon-Segovia D. Clinical, histopathological, immunological and fibroblast studies in 30 patients with subcutaneous injections of modelants including silicone and mineral oils. *Rev. Invest. Clin.* — 1994. — Т. 46. V №. 4. — С. 257–266.
- Vera-Lastra O., Medina G., Cruz-Dominguez M.P. et al. Human adjuvant disease induced by foreign substances: a new model of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Lupus* — 2012 — Т. 21. — №. 2. — С. 128–135.
- Eymann R., Kim Y.J., Bohle R.M. et al. Microstructural alterations of silicone catheters in an animal experiment: histopathology and SEM findings. *ActaNeurochir. Suppl.* — 2012. — Т. 113. — С. 87–90.
- Kivity S. et al. Autoimmune syndrome induced by adjuvants (ASIA) in the Middle East: morphea following silicone implantation // *Lupus.* — 2012. — Т. 21. — №. 2. — С. 136–139.
- Eymann R., Kim Y.J., Bohle R.M. et al. Microstructural alterations of silicone catheters in an animal experiment: histopathology and SEM findings. *ActaNeurochir.* 2012. Suppl. 113, 87–90.
- Shoenfeld Y., Zandman-Goddard G., Stojanovich L., Cutolo M., Amital H., Levy Y. et al. The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases — 2008. *Isr Med Assoc J*; 10:8–12.
- De Carvalho J.F., Pereira R.M., Shoenfeld Y. The mosaic of autoimmunity: the role of environmental factors. *Front Biosci (Elite Ed)* 2009; 1:501–9.
- Israel E., Agmon-Levin N., Blank M., Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 2009; 18:1217–25.
- O'Hanlon T., Koneru B., Bayat E. et al.; Environmental Myositis Study Group. Immunogenetic differences between Caucasian women with and those without silicone implants in whom myositis develops. *Arthritis Rheum.* 50(11), 1997. 3646–3650.
- Mackness B., Mackness M.I., Arrol S., Turkie W., Durrington P.N. Effect of the molecular polymorphisms of human paraoxonase (PON1) on the rate of hydrolysis of paraoxon. *Br. J. Pharmacol.* 1997. 122(2), 265–268.
- Rev. Bras. Reumatol.* 2010. vol.50 no.5 Sao Paulo sept./oct., 44–51.
- Hajdu S.D., Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. Silicone and autoimmunity. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41: 203–211.
- Israeli E., Agmon-Levin N., Blank M. and Shoenfeld Y. Macrophagic myofasciitis a vaccine (alum) autoimmune related disease. *CRAI* 2011; 14: 187–9.
- Glycosaminoglycans in autoimmunity. Hansen C., Otto E., Kuhlemann K., Forster G., Kahaly G.J. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 1996, 14 Suppl 15: S59–67.
- Delayed immune-mediated adverse effects related to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers: clinical findings, longterm follow-up and review of the literature / J. Aljotas-Reig, V. Garcia-Gimenez, JEADV 2008, 22, 150–161, Journal compilation © 2007 European Academy of Derm. and Vener.
- De Boule K. Management of complications after implantation of fillers. *J Cosmet. Dermatol.* 2004; 3:2–15.
- Andre P., Lowe N.J., Parc A., Clerici T.H., Zimmermann U. Adverse reactions to dermal fillers: a review of European experiences. *J Cosmet Laser Ther* 2005; 7:171–176.
- Duffy D.M. Complications of fillers: overview. *DermatolSurg* 2005; 31: 1626–1633.
- Bergeret-Galley C. Comparison of resorbable soft tissue fillers. *Aesthetic Surg J* 2004; 24: 33–46.
- Alster T.S., West T.B. Human-derived and new synthetic injectable materials for soft-tissue augmentation: current status and role in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001; 105: 2515–2525.