

РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ASIA – СИНДРОМ

**¹Дегтерёва О.В., ¹Штонда М.В., ¹Банькова Е.М., ²Кунаш И.И.,
²Адамович И.Э., ²Гаврилова Е.Н., ²Щербо А.М.**

**¹Институт повышения квалификации и переподготовки кадров
здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский
университет», г. Минск, Республика Беларусь**

**²Учреждение здравоохранения «2-я городская клиническая больница»,
г. Минск, Республика Беларусь**

Синдром развития аутоиммунного заболевания на фоне применения адъювантов - Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA) является одной из малоизученных междисциплинарных проблем современной терапии.

Впервые ASIA был описан в 2011 г. Y. Schoenfeld и N. Agmon-Levin, и объединил ряд состояний, характеризующихся общим механизмом развития и вызванных различными адъювантами. К подобным состояниям относят силиконоз, макрофагальный миофасциальный синдром, синдром Персидского залива, синдром «больного здания», поствакцинальный феномен и др. С момента выделения ASIA опубликовано более 4000 посвященных ему клинических случаев. Триггерами ASIA могут выступать вакцины, силиконовые грудные импланты, татуировки, алюминий, филеры, адъюванты минеральных масел.

Для постановки диагноза ASIA необходимо наличие у пациента 2 больших критериев или 1 большого и 2 малых. Большие критерии:

1. Воздействие внешних факторов (инфекция, вакцина, силикон) до появления клинических симптомов
2. Типичные клинические проявления:
 - а. миалгия, миозит или мышечная слабость;
 - б. артралгия и/или артрит;
 - в. синдром хронической усталости, «поверхностный» сон или другие нарушения сна;
 - г. неврологические проявления (особенно, ассоциированные с процессами демиелинизации нервных волокон);
 - д. когнитивные нарушения, потеря памяти;
 - е. лихорадка, сухость во рту
3. Типичные гистологические изменения в биопсии вовлеченных в патологический процесс органов
4. Удаление из организма провоцирующего агента вызывает улучшение самочувствия

Малые критерии:

1. Появление аутоантител или антител к предполагаемому адъюванту

2. Вторичные клинические проявления (синдром раздраженного кишечника, интерстициальный цистит, синдром Рейно и др.)
3. Развитие аутоиммунного заболевания (например, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системный склероз)
4. Обнаружение специфических HLA-галотипов (HLA DRB1, HLA DQB1).

Представляем клинический случай.

Пациент Р, 21 года, городской житель, поступил в отделение ревматологии с жалобами на повышение температуры до 39,0 °С, боли в мышцах (бицепсы и дельтовидные мышцы с обеих сторон), «окаменение» вышеуказанных мышц, увеличение лимфоузлов, одышку смешанного типа при умеренной физической нагрузке.

При беседе выяснилось, что с 15 лет занимается профессионально бодибилдингом, за 1,5 года до госпитализации проживал и тренировался в Турции, где с целью улучшения внешнего вида мышц курсом вводил витамин Е в трицепсы с обеих сторон. После введения первые 2 месяца отмечал выраженное уплотнение мышц и боли в них, но после интенсивных физических тренировок боль и состояние окаменелости трицепсов прошло, добился желаемого эффекта увеличения объема этих мышц.

Вернувшись домой через полгода повторил введение витамина Е в обе головки бицепсов и дельтовидные мышцы. Уже через 1 месяц после введения стала повышаться температура до субфебрильных цифр (37,0-37,2°С). Через неделю лихорадка стала выше 39,0°С, появились другие симптомы: одышка, лимфаденопатия подмышечных лимфоузлов. Обратился к терапевту, принимал жаропонижающие, противовирусные препараты, выполнил КТ органов грудной клетки, выявлена лимфаденопатия подмышечных лимфоузлов. Продолжала персистировать фебрильная лихорадка.

С диагнозом «лихорадка неясного генеза» пациент госпитализирован в клиническую инфекционную больницу, где было проведено полное лабораторно-инструментальное обследование, маркеры инфекционных заболеваний, АНА-иммуноблот. Выявлено отклонение от нормы следующих показателей: СРБ 42,4 мг/л; ферритин 845,4 нг/мл; КФК 348 Е/л; ЛДГ 591 (было 741) Е/л; Fe 11,88 мкмоль/л; лейкоциты $3,3 \times 10^9$ /л; СОЭ 57 мм/ч (по Панченкову); Д-димеры 3732 нг/мл; прокальцитонин 0,09 нг/мл. Проведена стерильная пункция, консультирован гематологом, данных за онкогематологическое заболевание не выявлено.

Выполнена эксцизия подмышечного лимфоузла. Морфология: участки ткани лимфоузла с принципиально сохраненной гистоархитектоникой. Синусы значительно расширены, содержат вакуоли оптически прозрачные, фагоцитирующие гистиоциты, гистиоциты с признаками гемофагоцитоза (CD68+, S100+единичные), некротические массы и Т-клеточный инфильтрат (CD3+, CD4+, CD8+, CD5+, granzymeB-, perforin-, CD30-). Вокруг мелких

сосудов – фиброз, плазмноклеточная инфильтрация стенки сосудов (IgG многочисленные, IgG4 единичные+). Вблизи сосудов структура частично стерта за счет инфильтрации светлыми клетками с мелкими угловатыми ядрами с бороздками (CD20+, CD 5-, bcl2-, CD43-). Лимфоидные фолликулы гиперплазированы, неправильной формы (CD20+, CD21+, bcl6++). Заключение: Морфологическая картина лимфаденита, вероятно связанного с иммунологическими нарушениями и попаданием инородного вещества в синусы лимфоузла.

Консилиумом выставлен диагноз: неспецифический аутовоспалительный синдром, ассоциированный с адьювантами (витамин E): макрофагальный миофасциальный синдром, подмышечная лимфаденопатия, лихорадка.

Проведена терапия метилпреднизолоном 250 мг внутривенно трехкратно с последующим приемом метилпреднизолона внутрь 16 мг в сутки до стабилизации состояния. При попытке снижения дозы препарата возобновилась фебрильная лихорадка и миофасциальный синдром. Была увеличена доза метилпреднизолона до 20 мг, добавлен второй препарат гидроксихлорохин 0,2 2 таблетки в сутки. На этом лечении пациент стабилизировался, через три месяца дозу метилпреднизолона удалось снизить до поддерживающей 8 мг в сутки в сочетании с приемом гидроксихлорохина 0,2 2 таблетки в сутки.

Выполнено МРТ-исследование мягких тканей левого плеча, выявлен отек и частичное повреждение в среднем и заднем пучке дельтовидной мышцы (более характерно для проявления рабдомиолиза), подмышечная лимфаденопатия.

Взята биопсия кожно-мышечного лоскута. Морфология: выраженный склероз перимизия и очагово эндомизия с преимущественно лимфоцитарной воспалительной инфильтрацией с примесью макрофагов, местами плазмочитов. Очаговая перифокальная атрофия, некроз единичных мышечных волокон. На границе мышечно-жировой ткани и в жировой клетчатке обилие равновеликих тонкостенных кистозных полостей с выраженной лимфоцитарно-макрофагальной воспалительной инфильтрацией. Периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, местами с их проникновением в сосудистую стенку, пролиферацией эндотелия. Заключение: картина в пользу очаговых рубцовых изменений дермы, фактициального панникулита, повреждениями поперечно-полосатой мышечной ткани, ассоциированной с неспецифической лимфоцитарно-макрофагальной воспалительной инфильтрацией. Возможен ASIA-синдром в форме макрофагально-миофасциального синдрома.

Наиболее эффективный метод лечения — элиминация провоцирующего фактора, который в данном случае невозможен.

Данная публикация имеет цель повысить настороженность врачей различных специальностей в отношении ASIA, который стал не таким уж и редким явлением в повседневной практике.