

Что касается критериев, то в настоящее время большинство европейских стран и Р.Ф. склоняются к концепции смерти всего мозга, проводятся специальные клинические и параклинические тесты, разработан чёткий алгоритм действий, при диагностике смерти мозга, закреплённый законодательно.

1. Инструкция по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга. Приказ Министерства здравоохранения Р.Ф. №460 от 20.12.2001 г.
2. «Алгоритм диагностики смерти мозга». М.А. Пирадов, Е.В. Гнедовская, научно-практический журнал «Атмосфера. Нервные болезни», выпуск №1, 2010 г.
3. «Смерть мозга человека» (лекция) проф. Левшанков А.И. 23.12.2014 г.
4. Brain Death Eelco F.M. Wijdicks Oxford University Press; 2 edition (May 13, 2011)
5. Brain Death Calixto Machado, Spinger, 2007
6. A perturbational approach for evaluating the brain's capacity for consciousness. Massimini M1, Boly M, Casali A, Rosanova M, Tononi. Prog Brain Res. 2009; 177:201-14
7. Brain death: the Asian perspective. Chua1, Kwek TK2, Morihara H3, Gao D Semin Neurol. 2015 Apr; 35(2):152-61
8. Brain death: the United Kingdom perspective. Smith M1. Semin Neurol. 2015 Apr; 35(2):145-51
9. Encyclopedia of Intensive Care Medicine. Jean-Louis Vincent and Jesse B. Hall Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012
10. Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации Савин И.А., Горячев А.С. 2015
11. Encyclopedia of Intensive Care Medicine. Jean-Louis Vincent and Jesse B. Hall Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012
12. Why is diagnosing brain death so confusing? Ghoshal S, Greer DM. Curr Opin Crit Care. 2015, Apr. 21(2):107-12.
13. Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma. Jerome B. Posner, Clifford B. Saper, Nicholas Schiff, Fred Plum Oxford University press 2014
14. Determining Brain Death. Wijdicks, Eelco, Neurocritical Care, October 2015
15. Critical Findings in Neuroradiology. Renato Hoffmann Nunes, Ana Lorena Abello, Mauricio Castillo. Springer, 2016

Дубов В.С., Курындина И.А.

Современное представление о синдроме Шонфельда и возможность раннего скрининга пациентов, относящихся к группе риска

ФГБОУВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Минздрава России

(Россия, Владивосток)

doi:10.18411/spc-15-10-2017-02

idsp: 000001:spc-15-10-2017-02

Аннотация

Синдром Шонфельда на сегодняшний день является малоизученным, особенно в клинической практике отечественной медицины. Особенно мало освещённым остается вопрос о роли влияния различных адъювантов на проявления системных реакций в организме, разграничение системных реакций, индуцированных адъювантами и истинных заболеваний соединительной ткани.

Ключевые слова: синдром Шонфельда, адъюванты, аутоиммунные реакции, системные проявления.

Синдром Шонфельда, известный так же как синдром ASIA (аутоиммунный воспалительный синдром, индуцированный адъювантами) предложен израильскими иммунологом Иегудой Шонфельдом в 2011 году, является предположительно аутоиммунным заболеванием, провоцируемым адъювантами, в роли которых могут выступать соли алюминия, силикон, сквален, различные компоненты вакцин, а так же предположительно многие другие компоненты, обладающие иммунокорректирующей способностью [1,2]. Адъюванты стимулируют иммуногенез как путем непосредственного воздействия на организм посредством усиления воспалительной и

плазмочитарной реакции, синтеза белка инуклеиновых кислот, повышение общей иммунологической реактивности, так и через изменение физико-химического состояния антигена, что изменяет условия захвата антигена макрофагами депонирование антигена и в результате этого обеспечение действия по принципу суммации раздражений [3]. Бомфорд высказал в 1989 году мнение, что адьювантное действие, особенно солей алюминия, по-видимому, может быть обусловлено совместным проявлением нескольких механизмов: предотвращение быстрого рассеивания антигена от места инъекции и дренирование его через лимфатические узлы; улучшение связи антигена с макрофагами; активация макрофагов, вызывающая стимулирование Т-лимфоцитов и увеличение задержки лимфоцитов в лимфатических узлах [4].

Синдром Шонфельда имеет клиническую классификацию которая включает явления поствакцинации, макрофагиальный миофасцит, синдром войны в Персидском заливе и силиконоз. Данные состояния в конечном счете дебютируют проявлениями системных реакций, сходными с системными заболеваниями соединительной ткани, такими как: васкулит, системная красная волчанка, воспалительную миопатию, ревматоидный артрит, синдром Гийена-Барре нарколепсия, рассеянный склероз, острый диссеминированный энцефаломиелит, поперечный миелит и некоторые другие [2,5].

В качестве адьювантов в настоящее время могут выступать: минеральные адьюванты (минеральные коллоиды, растворимые соединения, кристаллоиды); растительные (сапонины); микробные, которые подразделяются на корпускулярные (БЦЖ и полный адьювант Фрейда, *S. Parvum*, *B. Pertussis*, *Nocardia*, *L. Monocytogenes*), субъединичные и растворимые (ЛПС, липид А, моно-фосфолипиды, пептидогликан, мурамилдипептид); синтетические (липopeпиды, полиэлектролиты, гликопептиды и др.); цитокины и пептиды со свойствами цитокинов (естественные цитокины, пептиды); препараты тимусного происхождения (Т-активин, тималин, тимоптин и др.); препараты костномозгового происхождения (миелопид и его пептиды); сложные искусственные адьювантные системы (липосомы, микрокапсулы и др.), а так же искусственные среды организма, минеральное масло, гваякол (метоксифенол) и йод-гадитал (это вещество представляет собой смесь гвайфеназина, проксифиллина, малеатахлорфенамина [6,7,8,9,10].

Алюминиевые адьюванты являются хорошими гуморальными иммунными стимуляторами в вакцинных препаратах. Это свойство связано с активацией воспаления NLRP3. Воспаление представляет собой внутриклеточный мультипротеиновый комплекс, который опосредует расщепление каспазы-1 неактивного предшественника провоспалительного цитокина IL-1 β , что приводит к высвобождению зрелого IL-1 β . Подповерхностно-опосредованное расщепление про-IL-1 β *in vitro* зависит от сигналов, которые активируют как TLR, так и нуклеотидные олигомеризационные доменные рецепторы, такие как NLRP3. Соли алюминия индуцируют гуморальный иммунитет через ответы Th2, но оказывают меньшее влияние на клеточно-опосредованный иммунитет и поэтому бесполезны в вакцинах, направленных против внутриклеточных патогенов [8,9,11].

Доказана роль развития таких аутоиммунных осложнений, спровоцированных гидроксидом алюминия, как: артрит, сахарный диабет I типа, сахарный диабет, рассеянный склероз, Системная красная волчанка (СКВ), хронический синдром усталости (CFS), синдром войны в Персидском заливе, Макрофагальный миозит, синдром Гийена-Барре (ГБС), болезнь Альцгеймера, эпилептический статус [12,13,14].

Связь между силиконовыми и иммуно-опосредованными заболеваниями была зарегистрирована в прошлом и является одним из краеугольных камней ASIA. Сообщалось, что современные силиконовые имплантаты производят повышенный уровень С-реактивного белка после операции и коррелируют с провоспалительными и прокоагуляторными индексами, такими как антитело против ангиолиполина IgM и другими аутоантителами, которые могут сигнализировать о постоянной иммуногенности силикона [15]. Силиконовые имплантаты следует рассматривать как биоактивные имплантаты, которые гистопатологическим анализом, дают развитие коллагеновых мембран и хронических иммунных реакций посредством образования капсулы вокруг области установки. Данные насчет силиконоза и генетической принадлежности сомнительны. Пациенты, у которых развились аутоиммунные реакции после силиконовых имплантатов, имели увеличенную частоту мутации HLA-DQA1 * 0102, HLA-DQ2 и DRW53. Напротив, в других исследованиях у кавказских пациентов с склеродермией и силиконовыми имплантатами не было обнаружено различий в частотах аллелей по сравнению с идиопатической склеродермией [21,22]. Чрезвычайно важно, что развитие силиконоза имеет место быть лишь у 0,8% в группе имплантируемых, развивается через период от 6 до 15 лет. Однако в этих исследованиях принимали участие только пациенты, которые отвечали критериям известных аутоиммунных заболеваний. Они не рассматривали пациентов с менее специфическими проявлениями, которые не соответствовали профилю известного состояния, такого как артралгия, миалгия или даже неврологические проявления [23]. В пользу возникновения ASIA при имплантации силиконовых имплантатов и тем более утечки силикона с последующим его кальцинированием говорит так же обнаружение во многих работах спустя 7-13 лет повышенные титры ревматоидного фактора [6,24]. Силиконовые иммунные реакции связаны с развитием реакции отторжения имплантат и хронической фиброзной реакцией, которая первоначально представляет собой острый воспалительный ответ, а затем хронический фиброзный ответ [16]. Модель артрита, индуцированного муриновым коллагеном, и модель волчанки показала, что силикон отвечает за увеличение Циркулирующих уровней IL-2 в обеих моделях, а также Анти-ДНК аутоантитела в модели ; Также 12-ти месячная силиконовая имплантация привело к увеличению заболеваемости и тяжести артрита. У пациентов с тяжелыми Иммуно-опосредованными реакциями на имплантированные силиконовые устройства было обнаружено, что у них повышается IgG в окружающей ткани и выше уровни анти-силиконовых антител по сравнению с бессимптомными Имплантированными пациентами [17].

Синдром войны в персидском заливе проявился в виде вакцинация ветеранов против действия паралитического яда и против сибирской язвы спустя многие годы после войны привела к довольно серьезным последствиям, что в дальнейшем получило собственное название – Синдром Войны Персидского залива. GWS был впервые описан в 1998 году у ветеранов войны, которые не страдали от классических ревматических заболеваний, но представили симптомы, характерные для этих расстройств, такие как артралгия, миалгия, лимфаденопатия, хроническая усталость, и аутоиммунная болезнь щитовидной железы. Но в 2008 году В новом орлеане было выполнено исследование, где у данных ветеранов сравнивались дозировки сыворотки антител против сквалена с группой контроля(здоровые) и у пациентов, имеющих заболевания соединительной ткани. Результат был положителен у 95% пациентов, а у 45% была выявлена гипергаммаглобулинемия. То есть спустя более 10 лет напряженность иммунитета сохранялась, но уже направленная на свой «генетический код»[18,19,20].

Макрофагальный миофасцит, известный так же как поствакцинное мышечное, интересен своими хорошо документированными гистопатологическими изменениями. Данная патология имеет системные проявления, которые включают выраженную астению, хроническую усталость, миалгию, артралгию, лихорадку и, в некоторых случаях, демиелинизирующую полирадикулоневропатию, которая клинически похожа на болезнь Гийена-Барре с зарегистрированными изменениями электромиографии. генетической восприимчивостью, поскольку только больные с профилем HLA DRB1 * 01 подвержены данному заболеванию [25].

Отдельным аспектом авторы работы хотели бы выделить информацию о возможной роли препаратов гиалуроновой кислоты в развитие синдрома ASIA. Недавние эксперименты показывают, что антитела к ДНК перекрестно реагируют с гиалуроновой кислотой, гепарансульфатом и хондроитин сульфатом, присутствуют у пациентов с системной красной волчанкой. Кроме того, повышенный уровень антител к гиалуроновой кислоте коррелируют с агрессивностью течения заболевания. Подобные данные были обнаружены в сыворотки крови больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. То есть, существует прямая связь и корреляция между выраженностью аутоиммунного заболевания соединительной ткани и содержанием антител к глюкозаминогликанам, и наоборот [26].

Считается, что гиалуроновая кислота (НА) сама по себе или в сочетании с акриловыми гидрогелями (НА-АН) не имеет серьезных побочных эффектов. Однако, недавние данные показывают, что крупные, локальные и / или системные, немедленные или отсроченные неблагоприятные последствия могут проявляться в связи с его использованием. Был проведен анализ пациентов после введения им гиалуроновой кислоты, гиалуроновой кислоты с акриловым гидрогелем. Из 25 пациентов у 15 имелись проявления иммуномодулированных расстройств. Среднее время развития симптомов составляло 13.7 месяцев причем, возрастная коррекция имела прямую корреляцию. У 30% имелись силиконовые импланты, что в итоге привело к кумуляции эффекта [27]. Чрезвычайно важные понятия долговременная безопасность и обратимость побочных эффектов, но на сегодняшний день многие авторы склоняются ко мнению, что такие проявления являются неотъемлемой частью синдрома ASIA [28,29,30,31,32].

Клиническое наблюдение:

В период с 10.10.2016-10.10.2017 года на базе ККБ №2 и Поликлиники ГКБ №4 была отобрана и сформирована группа из 8 человек, имеющих сходные особенности с клиническим течением синдрома Шонфельда. Распределение по полу составило – 5 женщин и 3 мужчин. Возрастная медиана – 43 года. Критерии включения: наличие в анамнезе подкожных инъекций гиалуроновой кислоты и/или других филлеров за последние 2 года, отсутствие клинически подтвержденных системных заболеваний соединительной ткани, значения исследуемых клинических показателей в пределах референсных величин в период от 6 до 18 месяцев до обращения за медицинской помощью, возраст менее 50 лет, отсутствие на период исследования острых заболеваний различной этиологии. Выборка пациентов строилась так же на анализе клинических симптомов, которые включали: артралгию суставов любой анатомической области, миалгию, кожные проявления по типу васкулита, эритему области лица и декольте, немотивированный подъем температуры тела выше 36.9 градусов, лимфаденопатию, немотивированную усталость, повышенную ломкость ногтей и волос. Все пациенты имели два и более проявления вышеописанных реакций. Всей группе было произведено количественное определение лейкоцитов, показателей С-реактивного белка, уровня ЛДГ, ЩФ, фибриногена и СОЭ. По результатам

исследований, Повышенный уровень ЛДГ имел место у 37% исследуемых (средний показатель – 347 Ед/л, референсные величины: 1-248 Ед/л), ЩФ у 25% (средний показатель – 171 Ед/л, референсные величины: 30-124 Ед/л), уровень фибриногена у 62,5% (средний показатель – 4,6 г/л, референсные величины: 1,6 – 4 г/л), СОЭ у 62,5% (средний показатель – 24 мм/ч, референсные величины: 2-15 мм/ч), уровень лейкоцитов у 25% (средний показатель – $9.2 \cdot 10^9$ /л, референсные величины: $4-9 \cdot 10^9$ /л). На основании полученных данных нами был сделан вывод, что подкожные инъекции гиалуроновой кислоты в некоторых случаях способны приводить к развитию системных реакций организма, имеющих сходные проявления с истинными системными заболеваниями.

Заключение: Синдром ASIA по на настоящее время имеет много неизученных вопросов, в связи с чем его клиническая картина и диагностика имеют спорное место в практике врачей различных специальностей. Тем не менее, на сегодняшний день существует достаточное количество данных полагать, что многие ранее известные компоненты и вещества способны выступать в роли адъювантов, приводя к системным реакциям организма. Однако роль адъювантов в развитии истинных системных заболеваний остается спорной.

1. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. 'ASIA'—autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Journal of autoimmunity*. – 2011. – Т. 36. – №. 1. – С. 4-8.
2. Agmon-Levin N., Hughes G. R. V., Shoenfeld Y. The spectrum of ASIA: 'Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants'. – 2012. С. 3-5.
3. Воробьев, А.А. Адъюванты / А.А. Воробьев, Н.Н. Васильев – М.: Медицина, 1969. – 206 с.
4. Бомфорд, Р. Адъюванты / Р. Бомфорд // Биотехнол. клеток животных – М., 1989. – Т. 2 – С. 264-280.
5. Javierre BM, Hernando H, Ballestar E. Environmental triggers and epigenetic deregulation in autoimmune disease. *Discov. Med.* – 2012 – Т. 12. – №. 68. – С. 535–545.
6. 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.
7. Zafrir 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.
8. Cerpa-Cruz S. et al. Adverse events following immunization with vaccines containing adjuvants // *Immunologic research*. – 2013. – Т. 56. – №. 2-3. – С. 299-303.
9. 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.
10. Симбирцев А. С. // *Иммунология*. — 2004. — № 4. — С. 247-251.)
11. Demento SL, Eisenbarth SC, Foellmer HG et al. Inflammasome-activating nanoparticles as modular systems for optimizing vaccine efficacy. *Vaccine*. – 2009 – Т. 27. – №. 23. – С. 3013–3021.
12. Cohen AD, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity. *J Autoimmun.* – 1996 – Т. 9. – С. 699-703.
13. Cabral AR, Alcocer-Varela J, Orozco-Topete R, Reyes E, FernándezDomínguez L, Alarcón-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.
14. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez Mdel 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.
15. Eymann R, Kim YJ, Bohle RM et al. Microstructural alterations of silicone catheters in an animal experiment: histopathology and SEM findings. *Acta Neurochir. Suppl.* – 2012. – Т. 113. – С. 87–90.
16. 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.
17. Eymann R, Kim YJ, Bohle RM et al. Microstructural alterations of silicone catheters in an animal experiment: histopathology and SEM findings. *Acta Neurochir.* 2012. Suppl. 113, 87–90.
18. 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.
19. De Carvalho JF, Pereira RM, Shoenfeld Y. The mosaic of autoimmunity: the role of environmental factors. *Front Biosci (Elite Ed)* 2009; 1:501-9.
20. Israel E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 2009; 18:1217-25.
21. 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.

22. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN. Effect of the molecular polymorphisms of human paraoxonase (PON1) on the rate of hydrolysis of paraoxon. *Br. J. Pharmacol.* 1997. 122(2), 265–268
23. *Rev. Bras. Reumatol.* 2010. vol.50 no.5 São Paulo sept./oct., 44-51.
24. Hajdu SD, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Silicone and autoimmunity. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41: 203-211.
25. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M and Shoenfeld Y. Macrophagic myofasciitis a vaccine (alum) autoimmune related disease. *CRAI* 2011; 14: 187-9.
26. Glycosaminoglycans in autoimmunity. Hansen C 1 , Otto E , Kuhlemann K , Förster G , Kahaly GJ *Clinical and Experimental Rheumatology.* 1996, 14 Suppl 15: S59-67.
27. Delayed immune-mediated adverse effects related to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers: clinical findings, longterm follow-up and review of the literature/ JAljotas-Reig, V Garcia-Gimenez, *JEADV* 2008, 22, 150–161 *Journal compilation © 2007 European Academy of Dermatology and Venereology.*
28. De Bouille K. Management of complications after implantation of fillers. *J Cosmet Dermatol* 2004; 3: 2–15.
29. Andre P, Lowe NJ, Parc A, Clerici TH, Zimmermann U. Adverse reactions to dermal fillers: a review of European experiences. *J Cosmet Laser Ther* 2005; 7: 171–176.
30. Duffy DM. Complications of fillers: overview. *Dermatol Surg* 2005; 31: 1626–1633.
31. Bergeret-Galley C. Comparison of resorbable soft tissue fillers. *Aesthetic Surg J* 2004; 24: 33–46.
32. Alster TS, West TB. 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.

Кокаев Р.И., Брин В.Б.

**Почечные эффекты хлорида ртути
на фоне кальциевой «гипернагрузки» в эксперименте**

*ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНЦ РАН
(Россия, Владикавказ)*

doi:10.18411/spc-15-10-2017-03

idsp: 000001:spc-15-10-2017-03

Аннотация

В работе были исследованы особенности изменения водно-электролитовыделительной функции почек под влиянием внутрижелудочного введения хлорида ртути в условиях измененного кальциевого гомеостаза, вызванного раздельным введением и сочетанным введением хлорида кальция и витамина D₃. Исследования подтвердили нефротоксическое влияние хлорида ртути, что проявляется в нарушении процессов мочеобразования, связанных, как с нарушением фильтрации, так и реабсорбции воды в канальцах нефронов, а также нарушениями почечной обработки электролитов. Отмечено влияние ртути на гомеостаз кальция, выражающееся в повышении его концентрации в крови и нарушении его почечной обработки. Измененный кальциевый гомеостаз, под влиянием витамина D₃, так же, как и кальциевая нагрузка, приводят к уменьшению выраженности изменений, вызванных хлоридом ртути. Однако эффекты ртути на исследуемые процессы, на фоне кальциевой «гипернагрузки», вызванной сочетанным введением хлорида кальция и витамина D₃, оказались более выраженными.

Abstract

In the work were studied the changes in the water-electrolyte excretory function of the kidneys under the influence of intragastric administration of mercuric chloride under the conditions of altered calcium homeostasis caused by the administration of calcium chloride and vitamin D₃ by separate and combined administration. Studies have confirmed the nephrotoxic effect of mercuric chloride, which is manifested in the violation of urinary processes, associated with both filtration and water reabsorption in the tubules of nephrons, as well as disorders of renal treatment of electrolytes. It was noted the influence of mercury on homeostasis of calcium, expressed in the increase of its concentration in the blood and the violation of its renal processing. Altered calcium homeostasis, under the influence of vitamin D₃, as well as calcium loading, lead to a decrease in the severity of changes caused by mercury chloride. However, the effects of mercury on the investigated processes, on the background of calcium "hyperload", caused by the combined administration of calcium chloride and vitamin D₃, were more pronounced.