

дефект мягких тканей без предварительного введения перфторана. При переломах Ю 3 типа после применения перфторана гипоксия значительно снижается, что позволяет ликвидировать дефект мягких тканей различными способами кожной пластики, а при переломах Ю 4 типа снижение гипоксии после введения перфторана было незначительным, что делает невозможным любые вмешательства на мягких тканях с целью устранения их дефекта.

\*\*\*

1. Афанасьев Л.М. Профилактика послеоперационных гнойных осложнений у больных с открытыми сочетанными повреждениями конечностей и их последствиями. Сб. тезисов 9 съезда травматологов-ортопедов России, Саратов, 2010, т. 3, с.1047-1048.
2. Борисова В.Ю. с соавт. Особенности первичной хирургической обработки высокоэнергетических открытых переломов голени. Сб тез. докладов 8 съезда травматологов-ортопедов России, Самара 2006 г, т. 1., с. 145-146.
3. Иваницкий Г.Р. Как перфторан обеспечивает газотранспорт. Сб. «Перфторорганические соединения в биологии и медицине», Пушкино, 1999, с. 229-243.
4. Клигуленко Е.Н. с соавт. Местное применение перфторана в ком-плексном лечении длительно заживающих ран. Сб. «Перфторорганические соединения в биологии и медицине», Пушкино, 1999, с.146-150.
5. Маевский Е.И. с соавт. Оценка газотранспортных свойств эмульсии перфторорганических соединений по реакциям митохондрий. Сб. «Перфтораноорганические соединения в биологии и медицине», Пушкино, 1999 г., с. 243-254.
6. Петров Н.В. с соавт. Профилактика осложнений при открытых переломах голени с дефектом мягких тканей. Сб тезисов докладов 8 съезда травматологов-ортопедов России, Самара, 2006 г., т.2, с.1139.
7. Петров Н.В. с соавт. К вопросу об особенностях лечения открытых переломов голени с дефектом мягких тканей. Тр. Всероссийск. Научн. Конф. «Новые технологии в ВПХ и хирургии повреждений», Санкт-Петербург., 2006 г., с. 72.
8. Софронов Г.А. с соавт. Применение перфторана в военной медицине. Сб. «Перфтораноорганические соединения в биологии и медицине», Пушчи-но, 1999 г., с.21-25.
9. Федосеев М.М. Повторная хирургическая обработка огнестрельных ранах конечностей в условиях специализированного отделения. Сб. тезисов 1X съезда травматологов-ортопедов, Саратов, 2010, т.1, с. 272-273.
10. Muller M.E. et all. The AO Classification of fractures Springer – Verlag Berlin-Heidelberg-New-Jork, 1987.

**Климкина Т.Н., Дубов В.С., Красная А.А., Курындина И.А.**

**Гиалуроновая кислота как триггер развития аутоиммунного воспалительного синдрома, индуцированного адьювантами**

*«Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России  
(Россия, Владивосток)*

*doi:10.18411/spc-15-11-2017-04*

*idsp: 000001:spc-15-11-2017-04*

**Аннотация:**

В работе было проведено исследование пациентов, которые обратились с различными жалобами, характерными для системных заболеваний соединительной ткани, но полностью не соответствующие диагностическим критериям известных нозологий. Сбор анамнеза пациентов и результаты исследований подтвердили наличие подкожных инъекций гиалуроновой кислоты в предшествующие 2 года, а так же клинико-лабораторные изменения, характерные для проявлений системных заболеваний соединительной ткани. С учетом исключения других факторов, которые могли бы послужить причиной таких изменений, был сделан вывод о возможной роли гиалуроновой кислоты выступать в роли адьюванта, запускающего аутоиммунный воспалительный синдром.

**Abstract**

In the work, a study was carried out of patients who addressed various complaints characteristic of systemic connective tissue diseases, but did not completely correspond to the diagnostic criteria of known nosologies. The history of patients and the results of the studies

confirmed the presence of subcutaneous injections of hyaluronic acid in the previous 2 years, as well as clinical and laboratory changes characteristic of manifestations of systemic diseases of connective tissue. Taking into account the exclusion of other factors that could cause such changes, a conclusion was made about the role of hyaluronic acid in acting as an adjuvant, which triggers an auto-inflammatory syndrome.

Подкожные инъекции гиалуроновой кислоты имеют широкое применение в косметологии. До недавних пор они считались абсолютно безопасной процедурой. Но на сегодняшний день считается достаточно достоверным участие гиалуроновой кислоты в развитии аутоиммунного воспалительного синдрома, индуцированного адьювантами (ASIA). ASIA был предложен израильскими иммунологом Иегудой Шонфельдом в 2011 году, является предположительно аутоиммунным заболеванием, провоцируемым адьювантами, в роли которых могут выступать соли алюминия, силикон, сквален, различные компоненты вакцин, а так же предположительно многие другие компоненты, обладающие иммунореактивностью [1,2]. Адьюванты – это вещества, используемые для усиления иммунного ответа при одновременном его введении с иммуногеном. Адьюванты являются не только стимуляторами иммунитета, они обладают одной очень важной особенностью – модификацией иммунного ответа [3]. Во-первых, адьюванты, в нашем случае роль идет о гиалуроновой кислоте, приводят к асептическому воспалению, результатом которого является регенерация и модификация компонентов соединительной ткани. Во-вторых, адьюванты приводят к изменению антигенной структуры вводимого компонента, делая его антигенность и иммуногенность наиболее выраженной и привлекательной для клеток гуморального иммунитета. И в-третьих, адьюванты увеличивают время персистенции вводимых компонентов в тканях. Тем самым они обладают колоссальным риском развития перекрестной аутоиммунной реакции на компоненты собственных продуктов соединительной ткани и особенно на гиалуроновую кислоту [4].

#### **Цель исследования:**

Изучение возможности гиалуроновой кислоты выступать в роли триггера развития аутоиммунного воспалительного синдрома, индуцированного адьювантами на основании изучения острофазовых показателей и маркеров заболеваний соединительной ткани.

#### **Материалы и методы исследования:**

В период с 10.10.2016-10.10.2017 была отобрана и сформирована группа из 11 человек, имеющих сходные особенности с клиническим течением синдрома Шонфельда. Распределение по полу составило – 7 женщин и 4 мужчин. Возрастная медиана – 43 года. Пациенты были отобраны в исследование по следующим критериям: подкожные инъекции гиалуроновой кислоты и/или других филлеров в предшествующие 2 года и менее, отсутствие клинически подтвержденных системных заболеваний соединительной ткани, значения клинических анализов в пределах лабораторных норм за период не менее 12 месяцев до настоящего обращения, возраст менее 50 лет, отсутствие на период исследования острых заболеваний различной этиологии. Была проведена оценка и распределены по наибольшей частоте встречаемости следующие симптомы: артралгия суставов любой анатомической области, миалгия, кожные проявления по типу васкулита, эритема области лица и декольте, немотивированный подъем температуры тела выше 36.9 градусов, лимфаденопатию, немотивированную усталость, повышенную ломкость ногтей и волос. Для включения в исследование пациенты должны были иметь два и более проявления вышеописанных реакций. Всей группе было произведено количественное определение и расчет: лейкоцитов, показателей С-реактивного белка, уровня АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, фибриногена, ревматоидного фактора, волчаночных клеток, СОЭ, креатинина сыворотки, мочевины, СКФ, уровня кальция, калия и натрия в сыворотке.

#### **Результаты исследования:**

По результатам исследования частота встречаемости жалоб имела следующие особенности. Чаще всего встречались наиболее неспецифические жалобы: артралгия наблюдалась в 72% случаев, распространённые и локализованная миалгии в 63% случаев, лихорадка свыше 36.9 градусов в 45%, хроническая усталость и выраженная астения без объективной причины имела место у 45% исследуемых, изменения кожи по типу эритемы, экземы, дерматоза неясного генеза встречались в 36% случаев, а воспалительные моноартриты и распространённая лимфаденопатия имела место у 27% обследуемых.

Повышенный уровень СРБ имел место у 64% исследуемых (средний показатель – 34мл/дл, референсные величины: <0.5 мг/дл), ЛДГ у 27% исследуемых (средний показатель – 347Ед/л, референсные величины: 1-248 Ед/л), ЩФ у 25% (средний показатель – 171 Ед/л, референсные величины: 30-124 Ед/л), уровень фибриногена у 54 % (средний показатель – 4,6 г/л, референсные величины: 1,6 – 4 г/л), волчаночные клетки у 27%, ревматоидный фактор у 18%(средний показатель – 64МЕ/Л, референсные величины - <30МЕ/Л) СОЭ у 62,5% (средний показатель – 24 мм/ч, референсные величины: 2-15 мм/ч), повышенный уровень лейкоцитов у 25% (средний показатель –  $9.2 \cdot 10^9$ /л, референсные величины:  $4-9 \cdot 10^9$ /л). Изменений со стороны УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы, уровня креатинина, мочевины, СКФ, а так же ионного состава выявлено не было.

### **Обсуждение:**

Результаты, полученные при исследовании, указывают на системный воспалительный процесс, затрагивающий соединительную ткань. Такие изменения характерны для системных заболеваний соединительной ткани. Однако отсутствие клинико-лабораторных данных, указывающих на поражение органов-мишеней при истинных заболеваниях соединительной ткани, позволяет предположить аутоиммунную воспалительную реакцию, которая должна быть расценена как непосредственно ASIA в связи с достоверной информацией о контакте с триггером-адьювантом (гиалуроновой кислотой). Так же с учетом отсутствия информации о возможном переходе ASIA в истинные аутоиммунные заболевания, получение таких результатов у пациентов всегда должны относить их в группу высокого риска и более тщательного длительного контроля.

Недавние исследования показывают, что антитела к ДНК способны вступать в реакцию с гиалуроновой кислотой, гепарин сульфатом и хондроитин сульфатом у пациентов с системной красной волчанкой. Кроме того, повышенный уровень антител к гиалуроновой кислоте коррелирует 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 аутоиммунных заболеваний соединительной ткани и содержанием антител к глюкозаминогликанам, [5]. Так же в 2017 году в крупном скрининге Y. Shoenfeld, A. Watard и коллег было признано, что косметические филлеры являются триггерами развития системных реакций в 38% случаев [6]. В дополнение к вышеперечисленным результатам 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 имплантаты, что в итоге привело к кумуляции эффекта и значительному повышению проявления системных реакций [7].

Со стороны местных реакций важно обращать внимание на появление подкожных узелков после инъекций гиалуроновой кислоты. Подкожные фиброзные узелки являются одним из вариантов реакций организма на введенный продукт, однако существует вероятность образования поздних подкожных гранулем, который крайне важно дифференцировать с обычными фиброзными узелками. Так гистологическая картина гранулематозных узелков у пациентов с развитием ASIA чаще всего выявляет

гранулематозные реакции по типу инородного тела, окруженного эпителиоидными клетками с лейкоцитарной и лимфоидной инфильтрацией [8]. Особо важно всегда помнить, что гранулематозная реакция сообщает нам о гиперэргическом ответе и повышенном дальнейшем риске развития ASIA [9,10]. Также при исследовании пациентов с предположительно грамулематозными поздними узелками, биопсия показали хроническую продуктивную воспалительную реакцию, которая у некоторых лиц сохранялась даже спустя 11 месяцев после лечения. Анализ сыворотки крови этих пациентов показал наличие антител против Рестилайна и/или Hyalaform в виде IGA, E [11]. На сегодняшний день уже многие авторы приходят к выводу, что гиалуроновая кислота способна выступать в роли адъюванта, провоцируя развития аутоиммунного воспалительного синдрома [12,13].

\*\*\*

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. Бомфорд, Р. Адъюванты / Р. Бомфорд // Биотехнол. клеток животных – М., 1989. – Т. 2 – С. 264-280.
4. Javierre BM, Hernando H, Ballestar E. Environmental triggers and epigenetic deregulation in autoimmune disease. Discov. Med. – 2012 – Т. 12. – №. 68. – С. 535–545.
5. Glycosaminoglycans in autoimmunity. Hansen C 1 , Otto E , Kuhlemann K , Förster G , Kahaly GJ Clinical and Experimental Rheumatology. 1996, 14 Suppl 15: S59-67.
6. Watad A. et al. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry //Clinical Rheumatology. – 2017. – С. 1-11.
7. Delayed immune-mediated adverse effects related to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers: clinical findings, longterm follow-up and review of the literature/ JAlijotas-Reig, V Garcia-Gimenez, JEADV 2008, 22, 150–161 Journal compilation © 2007 European Academy of Dermatology and Venereology.
8. Lemperle G, Morhenn VB, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. Aesthetic Plast Surg. 2003;27(5):354-367
9. Christensen L, Breiting V, Janssen M, Vuust J, Hogdall E. Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers. Aesthetic Plast Surg. 2005;29(1):34-48
10. Ghislanzoni M, Bianchi F, Barbareschi M, Alessi E. Cutaneous granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid gel. Br J Dermatol. 2006;154(4):755-758
11. Micheels P. Human Anti-Hyaluronic Acid Antibodies: Is it Possible? //Dermatologic surgery. – 2001. – Т. 27. – №. 2. – С. 185-191.
12. 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.
13. Duffy DM. Complications of fillers: overview. DermatolSurg 2005; 31: 1626–1633.

**Кузнецов С.И., Овсянникова В.В.**

**Метаболическая терапия у больных артериальной гипертензией**

*Воронежский государственный медицинский университет им.Н.Н. Бурденко»*

*Министерства Здравоохранения РФ*

*(Россия, Владивосток)*

*doi:10.18411/spc-15-11-2017-05*

*ids: 000001:spc-15-11-2017-05*

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в европейской популяции колеблется от 35 до 47 % и постоянно растет. Распространенность частоты выявления АГ увеличивается с возрастом. В связи с этим растет смертность от осложнений, которые возникают из-за прогрессирования АГ во всех возрастных категориях.

Процесс старения сопровождается ростом заболеваемости сопутствующей патологии на фоне АГ. У таких пациентов, как правило, имеется несколько сопутствующих заболеваний, как почечная недостаточность, хронические obstructивные заболевания легких, сахарный диабет, анемия и другое.

В последние годы доказана роль метаболических нарушений и свободно радикальных реакций в патогенезе дисфункции эндотелия при АГ.