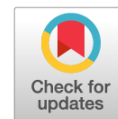


DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA17002>

ASIA-синдром под маской рецидивирующих ангиоотеклов: можно ли предсказать развитие с помощью генетического обследования (пилотное исследование)

Д.С. Фомина^{1–3}, М.С. Лебединкина¹, Е.А. Никитина¹, Е.В. Ковалькова¹, Г.В. Андренова¹, Т.С. Круглова¹, Е.Н. Бобрикова¹, У.А. Маркина¹, Ш.П. Абдуллаев¹, И.В. Евсегнеева², А.В. Караулов^{2, 4}, М.А. Лысенко^{1, 5}

¹ Городская клиническая больница № 52, Москва, Россия;

² Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан;

⁴ «ЛИФТ Центр», Москва, Россия;

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. ASIA — аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адъювантами. Симптомы могут быть многоликими, и рецидивирующий ангиоотек является одним из доминирующих. Генетический скрининг обсуждается в качестве превентивного варианта. В качестве причин, ответственных за развитие аутоиммунных заболеваний, в том числе синдрома ASIA, рассматриваются следующие аллели генов: *HLA II* типа (*DRB1*0301* или в сочетании с *HLA-B*08, DRB1*01* и *DRB4*), а также полиморфизм Arg620Trp в *PTPN22*.

Цель исследования — выявить с помощью генетического обследования наличие у пациентов с ASIA-синдромом причинно-значимых генетических факторов, определить адъюванты, выступающие в качестве триггера, а также оценить эффективность проводимой терапии.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое исследование с включением 16 пациенток с критериями синдрома ASIA и 10 контрольных. Генетическое обследование проведено 14 пациенткам группы ASIA и 10 пациенткам контрольной группы. Планируется дальнейшее включение пациентов в исследование.

Результаты. Все пациенты с ASIA — женщины, потенциальные триггеры включали филлеры с гиалуроновой кислотой у 10 (62,5%) из 16 пациенток, в том числе в сочетании с грудными силиконовыми имплантами — у 1 (6,25%), артропластикой с заменой плечевого сустава — у 1 (6,25%), инъекции гиалуроновой кислоты в кожу лица — у 5 (31,25%) и кальция гидроксиапатита — у 1 (6,25%).

Основной локализацией ангиоотеклов было лицо — у 15 (93,75%) из 16 пациенток; другие локализации включали гортань (1 (6,25%) пациентка), верхние (2 (12,5%) пациентки) и нижние (1 (6,25%) пациентка) конечности. Также фиксировались артралгия, миалгия, мышечная слабость — у 1 (6,25%) пациентки, гипокомплементарный уртикарный васкулит, лимфоцитарный колит — у 1 (6,25%), артралгия в сочетании с лимфаденопатией — у 1 (6,25%), хроническая спонтанная и солнечная крапивницы — у 1 (6,25%), фиксированная эритема кожи плеча с лихорадкой, антифосфолипидный синдром — у 1 (6,25%), нормокплементарный уртикарный васкулит — у 1 (6,25%), болезнь Стилла — у 1 (6,25%).

Аутоиммунный ответ представлен антителами к миелопероксидазе, катепсину, C1q, цитруллинированному белку/пептиду, антинуклеарному фактору и выявлен у 10 (62,5%) из 16 пациенток. Десять (62,5%) пациенток получали неседативные антигистаминные лекарственные средства в стандартной и эскалированной дозах (изолированно — 5, в сочетании с удалением филлера — 1, с гидроксихлорохином — 1, с гидроксихлорохином и омализумабом — 3), 1 (6,25%) пациентка получала транексамовую кислоту, 1 (6,25%) — даназол, 1 (6,25%) — гидроксихлорохин, 3 (18,75%) пациентки не получали медикаментозную терапию. У 3 пациенток обнаружена комбинация 2 генетических факторов — *DRB1*0301* и *B1*08* (у 2 пациенток — дополнительно полиморфизм Arg620Trp). Изолированный полиморфизм Arg620Trp обнаружен у 6 (42,8%) пациенток.

Заключение. Генетические факторы, повышающие риск развития аутоиммунных состояний, обнаружены у 9 из 16 пациенток. В контрольной группе генетических находок не выявлено. Более половины пациенток с синдромом ASIA имеют генетические факторы, связанные с аутоиммунитетом. Необходимы дальнейшие исследования для создания надежного диагностического и лечебного алгоритма.

Ключевые слова: ангиоотек; ASIA-синдром; генетическое обследование.

Как цитировать: Фомина Д.С., Лебедкина М.С., Никитина Е.А., Ковалькова Е.В., Андренова Г.В., Круглова Т.С., Бобрикова Е.Н., Маркина У.А., Абдуллаев Ш.П., Евсегнеева И.В., Караулов А.В., Лысенко М.А. ASIA-синдром под маской рецидивирующих ангиоотеков: можно ли предсказать развитие с помощью генетического обследования (пилотное исследование). Российский аллергологический журнал. 2025. Т. 22, № 2. С. 135–152. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA17002>

<https://doi.org/10.36691/RJA17002>

ASIA syndrome masked as recurrent angioedema: can development be predicted by genetic screening (pilot study)

Darya S. Fomina^{1–3}, Marina S. Lebedkina¹, Ekaterina A. Nikitina¹, Elena V. Kovalkova¹, Gerelma V. Andrenova¹, Tatyana S. Kruglova¹, Elena N. Bobrikova¹, Ulyana A. Markina¹, Sherzod P. Abdullaev¹, Irina V. Evsegneeveva², Alexander V. Karaulov^{2, 4}, Maryana A. Lysenko^{1, 5}

¹ Moscow City Hospital 52, Moscow, Russia;

² The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³ Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan;

⁴ LIFT Center LLC, Moscow, Russia;

⁵ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Abstract

BACKGROUND: ASIA is an autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Symptoms can be diverse, and the recurrent angioedema is one of the dominant manifestations. Genetic screening is discussed as a preventive option. The following alleles of genes: *HLA* type II (*DRB1*0301* or in combination with *HLA-B*08*, *DRB1*01*, and *DRB4*), as well as Arg620Trp polymorphism in the *PTPN22* gene are discussed as a cause of autoimmune diseases, including ASIA syndrome.

AIM: To identify the presence of causative genetic factors in patients with ASIA syndrome by genetic screening, to identify adjuvants acting as a trigger, and to evaluate the efficacy of current therapy.

MATERIALS AND METHODS: A single center observational study of 16 patients with ASIA syndrome and 10 controls was performed. Genetic screening was performed in 14 patients from the ASIA group and 10 patients from the control group. Further inclusion of patients in the study is planned.

RESULTS: All patients with ASIA were women, potential triggers included hyaluronic acid fillers 10/16 (62.5%), including in combination with breast silicone implants 1/16 (6.25%), arthroplasty with shoulder joint replacement 1/16 (6.25%), face hyaluronic acid injections 5/16 (31.25%), and calcium hydroxyapatite 1/16 (6.25%).

The main site of angioedema was the face 15/16 (93.75%), also larynx (1/16 (6.25%)), upper (2/16) and lower extremities (1/16 (6.25%)). Other symptoms included arthralgia, myalgia, muscle weakness — 1/16 (6.25%), hypocomplementemic urticarial vasculitis, lymphocytic colitis — 1/16 (6.25%), arthralgia combined with lymphadenopathy — 1/16 (6.25%), chronic spontaneous and solar urticaria — 1/16 (6.25%), fixed erythema of the shoulder skin with fever, antiphospholipid syndrome — 1/16 (6.25%), normocomplementemic urticarial vasculitis — 1/16 (6.25%), Still's disease — 1/16 (6.25%).

Autoimmune response was represented by autoantibodies in 10 (62.5%) of 16 patients. Ten (62.5%) patients received non-sedative antihistamines at standard and escalated doses (5 as monotherapy, 1 in combination with filler removal, 1 with hydroxychloroquine, 3 with hydroxychloroquine and omalizumab), 1 (6.25%) received tranexamic acid, 1 (6.25%) with danazol, 1 (6.25%) with hydroxychloroquine, and 3 (18.75%) patients received no therapy. A combination of two genetic factors was detected in 3 (21.4%) patients: *DRB1*0301*, *B1*08* (in 2 patients additionally Arg620Trp polymorphism). Isolated Arg620Trp polymorphism was detected in 6 (42.8%) patients.

CONCLUSION: Genetic factors increasing the risk of autoimmune conditions were found in 9 out of 16 patients. No genetic abnormalities were found in the control group. More than half of the patients with ASIA syndrome had genetic factors associated with autoimmunity. Further studies are needed to create reliable diagnostic and treatment algorithms.

Keywords: angioedema; ASIA syndrome; genetic screening.

To cite this article: Fomina DS, Lebedkina MS, Nikitina EA, Kovalkova EV, Andrenova GV, Kruglova TS, Bobrikova EN, Markina UA, Abdullaev ShP, Evsegneeveva I.V., Karaulov AV, Lysenko MA. ASIA syndrome masked as recurrent angioedema: can development be predicted by genetic screening (pilot study). *Russian Journal of Allergy*. 2025;22(2):135–152. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA17002>

Submitted: 07.02.2025 Accepted: 25.04.2025 Published online: 30.04.2025

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International license

Обоснование

Ангиоотек (АО) — периодически возникающий локализованный и самоограничивающийся отек подкожной и/или подслизистой ткани, обусловленный временным повышением сосудистой проницаемости [1, 2]. В практике аллерголога-иммунолога АО может встречаться как симптом различных заболеваний, в том числе аутоиммунных, в связи с чем необходимо повышение осведомленности специалистов о различных состояниях, провоцирующих его.

Аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адъювантами (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, ASIA), объединяет группу аутоиммунных или воспалительных заболеваний, развивающихся у предрасположенных пациентов под действием внешних иммуностимулирующих факторов с адъювантными свойствами [3]. Изолированный АО — один из доминирующих по частоте встречаемости симптомов данного заболевания в практике аллерголога-иммунолога. Понятие ASIA было предложено в 2011 г. израильским врачом-иммунологом Yehuda Shoenfeld для определения специфических состояний, характеризующихся нарушением регуляции врожденного и приобретенного компонентов иммунной системы под воздействием адъювантов, которые могут быть представлены компонентами, входящими в состав используемых косметических полимеров, имплантов, вакцин [3, 4].

Адъюванты — центральное звено ASIA-синдрома, к ним относятся соединения, используемые, например, в вакцинах для усиления иммунной реакции на целевой антиген, что в итоге приводит к выработке высоких титров специфических антител [5]. Основные функции адъювантов — повышение уровня презентации антигенов иммунным клеткам и усиление иммунного ответа. Однако у людей с предрасположенностью к воздействию адъювантов это может приводить к развитию аномального сценария воспаления, запускающего аутоиммунный процесс [6–8]. Результаты анализа 500 кейсов из международного регистра пациентов с ASIA-синдромом свидетельствуют о разнообразном спектре иммунных заболеваний, связанных с воздействием адъювантных веществ: 69 % четко определялись как аутоиммунные, аутовоспалительные или заболевания со смешанной картиной. Среди них доля полигенных аутоиммунных заболеваний была значительно выше, чем аутовоспалительных (92,7 % против 5,8 % соответственно; $p < 0,001$) [4].

К ASIA-синдрому относят множество состояний: аутоиммунные расстройства, связанные с вакцинацией, силикоз, синдром макрофагического миофасциита, синдром войны в Заливе, синдром больного здания и др. [9]. Объединение в ASIA-синдром обуславливается тем, что манифестация

каждого состояния связана с воздействием внешнего фактора с иммуноадъювантными свойствами [10].

Несмотря на то что воздействие факторов окружающей среды значительное, распространенность ASIA остается низкой. С 2011 по 2016 г. зарегистрировано 4479 случаев ASIA-синдрома, из которых 305 соответствовали произвольным критериям тяжелого ASIA-синдрома, большинство из них были связаны с вакцинацией против вируса папилломы человека, гриппа, воздействием силикона [6]. Данная особенность позволила выдвинуть предположение о роли эпигенетики в патогенезе иммунных и иммуновоспалительных заболеваний [11]. Результаты исследований показывают, что вклад генетических особенностей опосредуется носительством вариантов в локусах лейкоцитарных антигенов человека (human leukocyte antigen, *HLA*). Система *HLA*, часть главного комплекса гистосовместимости, одна из самых высокополиморфных кластеров генов человека. Полиморфизмы *HLA* ассоциированы с развитием таких патологий, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка. Сообщалось, что носительство вариантов *HLA-DRB1* коррелирует с повышенным риском развития определенных аутоиммунных реакций после вакцинации, а также состояний, связываемых с ASIA-синдромом [12–14]. Другим геном, ассоциированным с синдромом, является ген протеин-тирозиновой фосфатазы нерецепторного типа 22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22, *PTPN22*). Белки, кодируемые *PTPN22*, играют ключевую роль в регуляции адаптивной иммунной системы, регулируя работу Т- и В-клеток, что ассоциируется с усилением аутоиммунных реакций после воздействия адъювантов [12].

В настоящее время крайне мало данных, особенно в отечественной литературе, описывающих пациентов с данным синдромом и генетические предикторы развития заболевания. Необходимо повышение осведомленности специалистов для улучшения выявляемости заболевания с последующей компиляцией данных. В настоящей работе представлено описание 16 случаев воспалительных иммуноопосредованных реакций, которые соответствуют критериям диагноза ASIA-синдрома.

Цель исследования — выявить с помощью генетического обследования наличие у пациентов с ASIA-синдромом причинно-значимых генетических факторов, определить адъюванты, выступающие в качестве триггера, а также оценить эффективность проводимой терапии.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное проспективное одноцентровое контролируемое исследование с включением пациентов с клиническими критериями ASIA-синдрома.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- наличие в анамнезе указаний о введении адъюванта (наличие имплантов молочных желез, косметологических процедур, в том числе с использованием филлеров, например гиалуроновой кислоты, различных металлоконструкций, используемых в реконструктивных операциях) в течение 2 мес и более;
- пациенты, госпитализированные в стационар для дообследования и лечения в связи с наличием рецидивирующих АО и/или уртикарных высыпаний как проявлений ASIA-синдрома.

ASIA-синдром выставляли на основании наличия 2 больших критериев или 1 большого и 2 малых (табл. 1). Ангиоотек не входит в критерии ASIA-синдрома, его рассматривали как дополнительный клинический симптом.

В группу контроля включали здоровых женщин с указанием в анамнезе о введении адъюванта (косметологический филлер) и отсутствием критериев ASIA-синдрома как минимум в течение 2 лет после введения.

Критерии исключения:

- отказ от участия в исследовании;
- отсутствие 2 больших критериев или 1 большого и 2 малых критериев ASIA-синдрома;
- промежуток между введением адъюванта и появлением симптомов не менее 2 мес (исключение вероятной связи с острыми состояниями по типу реакций гиперчувствительности I типа).

Условия проведения

Исследование проведено на базе референсного центра сети GA2LEN Angioedema Centers of Reference and Excellence Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Городской клинической больницы № 52.

Таблица 1. Критерии ASIA-синдрома [15]

Table 1. ASIA syndrome criteria [15]

Критерии Criteria	Описание Description
Большие Major	1. Воздействие внешних стимулов (инфекция, вакцинация, силикон, адъюванты) до начала проявления клинических симптомов. 2. Появление типичных клинических признаков: миалгия, миозиты и/или мышечная слабость; артралгия и/или артрит; хроническая усталость, некачественный сон или расстройства сна; неврологические симптомы (особенно ассоциированные с демиелинизацией); когнитивные расстройства, потеря памяти; пирексия. 3. Удаление провоцирующего фактора вызывает улучшение состояния. 4. Типичная картина при проведении биопсии пораженного органа 1. Exposure to an external stimuli (Infection, vaccine, silicone, adjuvant) prior to clinical manifestations. 2. The appearance of 'typical' clinical manifestations: myalgia, myositis, or muscle weakness; arthralgia and/or arthritis; chronic fatigue, un-refreshing sleep, or sleep disturbances; neurological manifestations (especially associated with demyelination); cognitive impairment, memory loss; pyrexia. 3. Removal of inciting agent induces improvement. 4. Typical biopsy of involved organs
Малые Minor	1. Появление аутоантител или антител, направленных на предполагаемый адъювант. 2. Другие клинические проявления (в том числе синдром раздраженного кишечника, интерстициальный цистит). 3. Специфичные HLA (в том числе HLA DRB1, HLA DQB1). 4. Развитие аутоиммунных заболеваний (например, системный склероз, рассеянный склероз и др.) 1. The appearance of autoantibodies or antibodies directed at the suspected adjuvant. 2. Other clinical manifestations (including irritable bowel syndrome, interstitial cystitis). 3. Specific HLA (including HLA DRB1, HLA DQB1). 4. Evolvment of an autoimmune disease (i. e. systemic sclerosis, multiple sclerosis, et al.)

Продолжительность исследования

Исследование проводили с января 2024 г. Включение пациентов в исследование продолжается, в статье представлены промежуточные данные, в дальнейшем планируется публикация данных с большим числом включенных пациентов.

Описание медицинского вмешательства

У 14 из 16 пациенток группы ASIA-синдрома и у всех пациенток группы контроля проводили генетическое исследование.

Для определения наличия аутоиммунного ответа и исключения альтернативных диагнозов, например наследственного и приобретенного АО, пациенткам с ASIA-синдромом проводили ряд лабораторных исследований:

- клинический анализ крови;
- определение аутоантител (АТ) класса иммуноглобулина G (АТ к циклическому цитруллинированному пептиду, антинуклеарный фактор, АТ к двуспиральной ДНК, суммарные АТ к В2-гликопротеину, АТ к миелопероксидазе, протеиназе-3, эластазе, катепсину, лактоферрину, бактерицидному белку, увеличивающему проницаемость мембран, кардиолипину, фосфотидилсерину суммарные, Scl-70, базальной мембране клубочков, панель АТ при аутоиммунных заболеваниях печени, АТ к тиреопероксидазе, тиреоглобулину);
- определение концентрации и функциональной активности ингибитора С1-эстеразы;
- определение концентрации С3-, С4-компонентов компонента.

Основной исход исследования

Учитываемыми генетическими предикторами развития заболевания считали аллель *HLA-DRB1*01*, *HLA-DRB4*, *HLA-DRB1*0301*, сочетание *HLA*-подтипов *B1*08* и *DRB1*03* [14, 16]. Таким образом, генетическое исследование включало анализ на носительство аллельных вариантов генов *HLA* II класса (локусы *DRB1*, *DQA1*, *DQB1*) и гена *PTPN22*.

Дополнительные исходы исследования

Терапию пациенткам назначали эмпирически, исходя из спектра клинических проявлений, их активности, предыдущих схем лечения. В связи с отсутствием утвержденных схем лечения пациентам с ASIA-синдромом терапию назначали off-label по решению врачебной комиссии и с подписанием добровольного информированного согласия на проведение терапии по рекомендации расширенного консилиума и предварительного обсуждения с пациенткой. В случае повторных визитов оценивали эффективность проводимой терапии.

Методы регистрации исходов

Всем пациенткам с ASIA-синдромом, помимо лабораторного и генетических обследований, проводили:

- сбор анамнеза (в том числе определение потенциального триггера, локализация введения препарата, сроки после введения триггера, коморбидные заболевания, а также локализация возникновения АО);
- междисциплинарный консилиум с участием врачей-аллергологов, ревматологов, дерматологов-косметологов, нефрологов (в случае необходимости) для постановки диагноза и подбора терапии;
- анализ на носительство аллельных вариантов генов *HLA* II класса (локусы *DRB1*, *DQA1*, *DQB1*) и гена *PTPN22* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, материалом выделения ДНК была цельная кровь, собранная в пробирке с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Пациенткам группы контроля проводили только генетическое исследование.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 11/1124 от 26.11.2024). Пациентками подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывали, так как исследование является продолжающимся и пациентки включались в него по мере набора.

Методы статистического анализа данных: для обработки данных использовали программный пакет Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, США). Анализ проводили с использованием методов описательной статистики, включая расчет средних значений (М), стандартного отклонения (SD) и процентного распределения (%) клинических и лабораторных характеристик пациенток.

Ввиду ограниченного объема выборки ($n = 16$) и наблюдательного характера исследования проверку статистических гипотез не проводили и сравнительный анализ между группами не выполняли.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Сформированы группа наблюдения ($n = 16$) и группа контроля ($n = 10$).

Все пациенты с жалобами, соответствующими критериям ASIA-синдрома, были женщинами, средний возраст составил 37,8 года ($\pm 16,1$). У 7 (43,75 %) пациенток отсутствовали коморбидные заболевания. У 3 (18,75 %) пациенток встречался хронический аутоиммунный тиреоидит, остальные коморбидные заболевания перечислены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты клинического наблюдения и данные лабораторных тестов
 Table 2. Clinical follow-up results and laboratory test data

Номер случая Case number	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Клинические проявления Clinical manifestations	Потенциальный триггер Potential trigger	Срок от введения триггера Time since trigger administration	Результаты лабораторного тестирования Results of laboratory examination	Результаты генетического тестирования Results of genetic testing	Схема лечения Treatment scheme	Исход лечения Outcome of treatment	Коморбидность Comorbidity
1	Женский Female	29	АО в области лица, артралгия, миалгия, мышечная слабость AE in the face area, arthralgia, myalgia, muscle weakness	Комбинация ГК и импланта молочной железы Combination of HA and breast implant	18 мес 18 months	АТ к МПО, катепсин C1-INH 0.205 (0,21–0,43) г/л C4 0,25 (0,15–0,57) г/л Ab to MPO, cathepsin C1-INH 0.205 (0,21–0,43) g/L C4 0.25 (0,15–0,57) g/L	Не проводилось Was not performed	Отказ от лечения Treatment declined	Н/д N/A	Нет None
2	Женский Female	21	АО губ, век, рук, нижних конечностей, гипокремный уртикарный лимфоцитарный колит AE of the lips, hands, lower limbs, hypocomplementemic urticarial vasculitis, lymphocytic colitis	ГФ губ Lip HAF	5 мес 5 months	Анти-C1q АТ C1-INH 0.22 (0,15–0,39) г/л C4 0,17 (0,15–0,57) г/л Anti-C1q Ab C1-INH 0.22 (0,15–0,39) g/L C4 0.17 (0,15–0,57) g/L	Не проводилось Was not performed	Транексамовая кислота 500 мг 2 раза в сутки Tranexamic acid 500 mg twice a day	Полный контроль (отсутствие АО) Complete control (absence of AE)	Нет None
3	Женский Female	28	АО губ AE of the lips	ГФ губ и носогубного треугольника Lip and nasolabial triangle HAF	3 мес 3 months	АТ к АЦП C1-INH 23.4 (23,0–41,0) мг/дл C4 (0,15–0,57) 0,24 г/л Ab to CCP C1-INH 23.4 (23,0–41,0) mg/dL C4 (0,15–0,57) 0.24 g/L	DRB1 04; 07 DQB1 03:02; 03:03 DQA1 02:01; 03:01 PTPN22 Arg/Arg	Удаление филлера, отсутствие медикаментозной терапии Filler removal, no drug therapy	Полный контроль (отсутствие АО) Complete control (absence of AE)	СПКЯ, мигрень PCOS, migraine

Таблица 2. Результаты клинического наблюдения и данные лабораторных тестов
Table 2. Clinical follow-up results and laboratory test data

Продолжение **Таблицы 2.**
Continuation **Table 2.**

Номер случая Case number	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Клинические проявления Clinical manifestations	Потенциальный триггер Potential trigger	Срок от введения триггера Time since trigger administration	Результаты лабораторного тестирования Results of laboratory examination	Результаты генетического тестирования Results of genetic testing	Схема лечения Treatment scheme	Исход лечения Outcome of treatment	Коморбидность Comorbidity
4	Женский Female	32	АО губ AE of the lips	ГФ губ Lip HAF	24 мес 24 months	Нет АТ C1-ИНГ 0,28 (0,21–0,43) г/л C4 0,225 (0,15–0,57) г/л None C1-INH 0,28 (0,21–0,43) г/л C4 0,225 (0,15–0,57) г/л	DRB1 15:01; 13:01 DQB1 03:03; 06:03 DQA 07:01; 13:01 PTPN22 Arg/Trp	НсАГЛС 4 таб/сут, удаление филлера NSAs 4 tablets/day, filler removal	Полный контроль (отсутствие АО) Complete control (absence of AE)	-
5	Женский Female	24	АО губ AE of the lips	ГФ губ Lip HAF	36 мес 36 months	Нет C1-ИНГ 0,35 (0,21–0,43) г/л C4 0,40 (0,15–0,57) г/л None C1-INH 0,35 (0,21–0,43) г/л C4 0,40 (0,15–0,57) г/л	DRB1 12; 16 DQB1 03:01; 05:02 DQA1 01:02; 05:01 B 08:01 PTPN22 Arg/Trp	НсАГЛС 4 таб/сут NSAs 4 tablets/ day	Н/д N/A	Хронический гастрит, многоузловой зоб, эутиреоз Chronic gastritis, multinodular goiter, euthyroidism
6	Женский Female	28	АО лица (губы, носогубный треугольник) AE of the face (lips, nasolabial triangle)	Гидроксипатит кальция в составе косметологического препарата Calcium hydroxyapatite in a cosmetology product	8 мес 8 months	ANA, анти-C1q АТ C1-ИНГ 1,19 (0,7–1,3) ЕД/мл C4 0,225 (0,15–0,57) г/л ANA, anti-C1q Ab C1-INH 1,19 (0,7–1,3) U/mL C4 0,225 (0,15–0,57) г/л	DRB1 04; 01 DQB1 03:04; 05:01 DQA1 01:01; 03:01 B 18:01 PTPN22 Arg/Trp	Омализумаб 300 мг каждые 28 дней ГХ 200 мг/сут НсАГЛС 4 таб/сут Omalizumab 300 mg every 28 days HCQ 200 mg/day NSAs 4 tablets/day	Снижение кратности АО (до терапии) — 4–5 раз в неделю, после — 1–2 раза в месяц Decreased AE incidence (prior to therapy) 4–5 times a week, after 1–2 times a month)	Нет None

Номер случая Case number	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Клинические проявления Clinical manifestations	Потенциальный триггер Potential trigger	Срок от введения триггера Time since trigger administration	Результаты лабораторного тестирования Results of laboratory examination	Результаты генетического тестирования Results of genetic testing	Схема лечения Treatment scheme	Исход лечения	Коморбидность Comorbidity
7	Женский Female	30	АО губ AE of the lips	ГФ губ Lip HAF	25 мес 25 months	АТ к кардиолипину C1-INH 0.95 (0.7–1.3) ЕД/мл C4 0.34 (0.15–0.57) г/л Ab to cardiolipin C1-INH 0.95 (0.7–1.3) U/mL C4 0.34 (0.15–0.57) g/L	DRB1 04:56; 07:01 DQB1 03:01; 02:01 DQA1 02:02; 11:01 B 08:01 PTPN22 Arg/Arg	НсАГЛС 1 таб/сут NSAs 1 tablet/day	Н/д N/A	Нет None
8	Женский Female	70	АО лица, боль в суставах, периферическая реактивная лимфаденопатия AE of the face, joint pain, peripheral reactive lymphadenopathy	Инъекции лица ГК Face HA injections	34 мес 34 months	ANA, анти-C1q AT, RNP/Sm C1-ИНГ 0.3 (0.18–0.32) г/л C4 0.15 (0.9–1.8) г/л ANA, anti-C1q Ab, RNP/Sm C1-INH 0.3 (0.18–0.32) g/L C4 0.15 (0.9–1.8) g/L	DRB1 07:13 PTPN22 Arg/Arg	ГХ 200 мг/сут HCQ 200 mg/day	Частичный контроль (отсутствие АО, наличие артралгии) Partial control (absence of AE, presence of arthralgia)	Гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца Hypertension, ischemic heart disease
9	Женский Female	48	Хроническая спонтанная крапивница, солнечная крапивница Chronic spontaneous urticaria, solar urticaria	Инъекции лица ГК Face HA injections	12 мес 12 months	Нет C1-ИНГ 0.40 (0.21–0.43) г/л C4 0.35 (0.15–0.57) г/л None C1-INH 0.40 (0.21–0.43) g/L C4 0.35 (0.15–0.57) g/L	DRB1 01; 08 DQB1 0401/0402; 0501 DQA1 01:01; 04:01 PTPN22 Arg/Trp	Омализумаб 300 мг каждые 28 дней ГХ 200 мг/сут НсАГЛС 4 таб/сут Omalizumab 300 mg every 28 days HCQ 200 mg/day NSAs 4 tablets/day	Без эффекта No effect	Нет None

Таблица 2. Результаты клинического наблюдения и данные лабораторных тестов
Table 2. Clinical follow-up results and laboratory test data

Продолжение **Таблицы 2.**
Continuation **Table 2.**

Номер случая Case number	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Клинические проявления Clinical manifestations	Потенциальный триггер Potential trigger	Срок от введения триггера Time since trigger administration	Результаты лабораторного тестирования Results of laboratory examination	Результаты генетического тестирования Results of genetic testing	Схема лечения Treatment scheme	Исход лечения Outcome of treatment	Коморбидность Comorbidity
10	Женский Female	38	АО лица, рук AE of the face, hands	ГФ лица и губ Face and lip HAF	26 мес 26 months	ANA C1-инг 31,5 (23,0–41,0) мг/дл C4 0,32 (0,15–0,57) г/л ANA C1-INH 31,5 (23,0–41,0) мг/dL C4 0,32 (0,15–0,57) g/L	DRB1 03:01 B1*08 PTPN22 Arg/Trp	Даназол 200 мг/сут Danazol 200 mg/day	Н/д N/A	Нет None
11	Женский Female	66	АО лица AE of the face	Инъекции лица ГК Face HA injections	13 мес 13 months	Анти-C1q AT C1-ИНГ 0,25 (0,18–0,32) г/л C4 0,35 (0,15–0,57) г/л Anti-C1q Ab C1-INH 0,25 (0,18–0,32) g/L C4 0,35 (0,15–0,57) g/L	DRB1 04:07 DQB1 03:02; 03:03 DQA1 02:01; 03:01 PTPN22 Arg/Arg	НсАГПС 4 таб/сут NSAs 4 tablets/day	Н/д N/A	Анкилозирующий спондилит, базально- клеточный рак надплечья, плоскоклеточный неорогавеваю- щий рак Ankylosing spondylitis, basal cell cancer of the shoulder girdle, squamous cell non-keratinizing carcinoma
12	Женский Female	23	АО губ AE of the lips	ГФ губ Lip HAF	5 мес 5 months	Нет C1-ИНГ 0,21 (0,18–0,32) г/л C4 0,18 (0,15–0,57) г/л None C1-INH 0,21 (0,18–0,32) g/L C4 0,18 (0,15–0,57) g/L	DRB1 03:01; 03:03 DQB1 05:03; 05:02 DQA1 03, 05 B 08:01 PTPN22 Arg/Arg	НсАГПС 4 таб/сут NSAs 4 tablets/day	Без эффекта No effect	Нет None

Номер случая Case number	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Клинические проявления Clinical manifestations	Потенциальный триггер Potential trigger	Срок от введения триггера Time since trigger administration	Результаты лабораторного тестирования Results of laboratory examination	Результаты генетического тестирования Results of genetic testing	Схема лечения Treatment scheme	Исход лечения	Коморбидность Comorbidity
13	Женский Female	62	АО лица, гортани, фиксированная эритема кожи в области левого плеча с локальным повышением температуры кожи, болезненностью, ограничением подвижности в суставе AE of the face, larynx, fixed cutaneous erythema on the left shoulder with increased temperature of the skin, pain, limited range of motion in the joint	Артропластика левого плеча, ГФ губ Arthroplasty of the left shoulder, lip HAF	60 мес 60 months	Анти-B2-гликопротеин 1 АТ Anti-B2-glycoprotein 1 Ab	DRB1 04; 07 DQB1 02, 03:02 DQA1 02:02; 03:01 PTPN22 Arg/Trp	Не назначено, ожидает консультации травматолога Not prescribed, awaits consultation of a traumatologist	Н/д N/A	Некроз восходящего отдела ободочной кишки, правосторонняя гемиколэктомия, илеотрансверзостомия бок в бок Necrosis of the ascending colon, right-sided hemicolectomy, side-to-side ileotransverse anastomosis
14	Женский Female	29	АО губ AE of the lips	ГФ губ Lip HAF	10 мес 10 months	Нет C1-ИНГ 0,212 (0,18–0,32) г/л C4 0,25 (0,15–0,57) г/л None C1-INH 0,212 (0,18–0,32) г/л C4 0,25 (0,15–0,57) г/л	DRB1 03, 13 DQB1 02, 03:01 DQA1 05:01, 05:01 PTPN22 Arg/Arg	НсАГЛС 4 таб/сут NSAIDs 4 tablets/day	Терапия инициирована Therapy initiated	ХАИТ, гипотиреоз CAUT, hyperthyroidism

Таблица 2. Результаты клинического наблюдения и данные лабораторных тестов
Table 2. Clinical follow-up results and laboratory test data

Номер случая Case number	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Клинические проявления Clinical manifestations	Потенциальный триггер Potential trigger	Срок от введения триггера Time since trigger administration	Результаты лабораторного тестирования Results of laboratory examination	Результаты генетического тестирования Results of genetic testing	Схема лечения Treatment scheme	Исход лечения Therapy initiated	Коморбидность Comorbidity
15	Женский Female	49	АО лица, нормо- уртикарный васкулит AE of the face, normocomplement- emic urticarial vasculitis	Инъекции лица ГК Face HA injections	48 мес 48 months	Нет C1-INH 0.31 (0.18–0.32) г/л C4 0.41 (0.15–0.57) г/л None C1-INH 0.31 (0.18–0.32) g/L C4 0.41 (0.15–0.57) g/L	DRB1 04, 07 DQB1 02, 03:02 DQA1 02:01, 03:01 PTPN22 Arg/Trp	нсАГЛС 4 таб/сут, омализумаб 300 мг/сут, ГХ 200 мг/сут NSAs 4 tablets/ day, omali- zumab 300 mg/day, HCQ 200 mg/ day	Терапия иницирована Therapy initiated	ХАИТ, бронхоэк- затическая болезнь CAUT, bronchiectasis
16	Женский Female	27	Болезнь Стилла, АО лица Still's disease, AE of the face	Инъекции лица ГК Face HA injections	60 мес 60 months	АТ к тиреоперо- ксидазе, тиреоглобулину Ab to thyroid peroxidase, thyroglobulin	DRB1 03, 15 DQB1 02, 06:02–8 DQA1 01:02, 05:01 PTPN22 Arg/Arg	нсАГЛС 4 таб/сут, ГХ 200 мг/сут NSAs 4 tablets/ day, HCQ 200 mg/day	Терапия иницирована Therapy initiated	ХАИТ, эписле- рит, аллергиче- ский риноконъ- юнктивит CAUT, episcleritis, allergic rhinoconjunctivitis

Примечание. АО — ангиоотек; ГК — гиалуроновая кислота; АТ — антитела; МПО — миелопероксидаза; C1-ИНГ — C1-эстеразный ингибитор; н/д — недоступно; ГФ — гиалуроновый филлер; АЦЦП — циклический цитруллинированный пептид; СПКЯ — синдром поликистозных яичников; нсАГЛС — неседативные антигистаминные лекарственные средства; АНА — антиядерные антитела; ГХ — гидроксихлорохин; RNP/Sm — антитела к экстрагируемому ядерным антигенам; ХАИТ — хронический аутоиммунный тиреоидит.

Note. AE — angioedema; HA — hyaluronic acid; Ab — antibodies; MPO — myeloperoxidase; C1-INH — C1 esterase inhibitor; N/A — not available; HAF — hyaluronic acid filler; CCP — cyclic citrullinated peptide; PCOS — polycystic ovary syndrome; NSAs — non-sedative antihistamines; ANA — antinuclear antibodies; HCQ — hydroxychloroquine; RNP/Sm — antibodies against extractable nuclear antigens; CAUT — chronic autoimmune thyroiditis.

Основные результаты исследования

Четырнадцать (87,5 %) из 16 пациенткам проведено HLA-генотипирование. У 3 пациенток обнаружена комбинация 2 генетических факторов: *DRB1*0301* и *B1*08* (у 2 — дополнительно полиморфизм Arg620Trp). Изолированный полиморфизм Arg620Trp обнаружен у 6 пациенток. Двум пациенткам генетическое обследование не выполнялось в связи с отказом от его проведения (см. табл. 2). Биоматериалы, ассоциированные с проявлением симптомов, включали филлеры с гиалуроновой кислотой у 10 (62,5 %) из 16 пациенток, в том числе в сочетании с грудными силиконовыми имплантатами — у 1 (6,25 %) и артропластикой с заменой плечевого сустава — у 1 (6,25 %), инъекции гиалуроновой кислоты в кожу лица — у 5 (32,25 %), 1 (6,25 %) случай приема кальция гидроксиапатита в составе препарата для коррекции формы лица.

Медиана времени от 1-го контакта с биоматериалом до начала клинических проявлений составляла 14,5 [9,5–28] мес.

Распространенными симптомами у пациенток были АО. Основными локализациями АО было лицо — у 15 (93,75 %) из 16 пациенток, в том числе в области губ и щек — у 8 (50 %); другие локализации включали: гортань (1 (6,25 % пациентка), верхние (2 (12,5 %) пациентки) и нижние (1 (6,25 % пациентка) конечности. У пациенток также фиксировались артралгия, миалгия, мышечная слабость — у 1 (6,25 %), гипокомплементарный уртикарный васкулит, лимфоцитарный колит — у 1 (6,25 %), артралгия в сочетании с лимфаденопатией — у 1 (6,25 %), хроническая спонтанная и солнечная крапивницы — у 1 (6,25 %), фиксированная эритема кожи левого плеча с лихорадкой, болью и ограничением движений, антифосфолипидный синдром — у 1 (6,25 %), нормокплементемический уртикарный васкулит — у 1 (6,25 %), болезнь Стилла — у 1 (6,25 %) (см. табл. 2).

В контрольной группе ни у одной пациентки причинно-значимых генетических факторов не обнаружено.

Дополнительные результаты исследования

Аутоиммунный ответ представлен антителами к миелопероксидазе, катепсину, C1q, цитруллинированному белку/пептиду, антинуклеарному фактору, анти-B2-гликопротеину 1, антитиреоидной пероксидазе и антитиреоглобулину и выявлен у 10 (62,5 %) из 16 пациенток. Ни у одной пациентки не выявлено снижение концентрации или изменение функциональной активности ингибитора C1-эстеразы.

Десять (62,5 %) пациенток получали неседативные антигистаминные лекарственные средства (нсАГЛС) в стандартной и эскалированной дозах — до 2–4 таб/сут — по показанию рецидивирующих АО. Из них изолированно нсАГЛС получали 5 (50 %) пациенток, у 1 пациентки терапия не имела эффекта, у остальных оценить эффект не представляется

возможным ввиду отсутствия динамического наблюдения. У 1 (10 %) пациентки нсАГЛС в эскалированной дозе сочетались с удалением филлера, что привело к полной ремиссии симптомов. У другой (10 %) к нсАГЛС в эскалированных дозах добавлен гидроксихлорохин 200 мг/сут, оценить эффект невозможно, поскольку терапия только инициирована. У 3 (30 %) пациенток помимо нсАГЛС в эскалированных дозах и гидроксихлорохина к терапии добавлен омализумаб в дозе 300 мг каждые 28 дней. Из них у 1 пациентки отмечалось снижение кратности АО (до терапии — 4–5 раз в неделю, после — 1–2 раза в месяц), у 2-й (с хронической спонтанной и солнечной крапивницами) терапия эффекта не имела, у 3-й оценить эффект невозможно, поскольку терапия только инициирована. Одна (6,25 %) пациентка с АО и гипокомплементарным уртикарным васкулитом получала транексамовую кислоту по 500 мг 2 раза в сутки с полным эффектом. Удаление филлера без медикаментозного лечения привело к полному купированию симптомов в 1 (6,25 %) случае. Одна (6,25 %) пациентка получала изолированно гидроксихлорохин 200 мг/сут, что обеспечило частичный контроль над симптомами в виде отсутствия АО, но сохранялись артралгии. Еще 1 (6,25 %) пациентка получала даназол 200 мг/сут, в связи с отсутствием динамического наблюдения оценить эффект проводимой терапии невозможно. Три (18,75 %) пациентки не получали терапии, одна в связи с тем, что в качестве потенциального триггера возникновения АО рассматриваются замена плечевого сустава и материал, содержащийся в протезе, что сопровождается такими симптомами, как эритема кожи в области левого плеча с локальным повышением температуры кожи, болезненностью, ограничением подвижности в суставе. В связи с этим планируется консультация травматолога для обсуждения дальнейшей тактики лечения. Еще одна пациентка отказалась от любой предложенной терапии. У третьей пациентки после удаления филлера не возникло необходимости в проведении медикаментозной терапии.

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Основной локализацией АО было лицо у 15 (93,75 %) из 16 пациенток, т. е. место введения адъюванта. Аутоиммунный ответ был представлен АТ у 10 (65,5 %) из 16 пациенток. У 3 (21,4 %) из 14 пациенток, которым проводилось генетическое обследование, обнаружена комбинация 2 генетических факторов: *DRB1*0301* и *B1*08* (у 2 (14,3 %) пациенток — дополнительно полиморфизм Arg620Trp). Изолированный полиморфизм Arg620Trp обнаружен у 6 (42,9 %) пациенток.

Ни у одной пациентки группы контроля не обнаружено генетических предикторов развития ASIA-синдрома. Безусловным недостатком является малая выборка пациенток, в связи чем планируется дальнейшая компиляция данных.

Обсуждение основного результата исследования

Согласно данным международного регистра по результатам анализа 300 случаев средняя продолжительность между введением адъювантов и развитием аутоиммунных состояний составила 16,8 мес (3 дня – 5 лет) [17]. В проведенном нами исследовании медиана продолжительности составила 14,5 [9,5–28] мес. Максимальный период после введения адъюванта до возникновения симптомов составил 5 лет. Основным клиническим проявлением в нашей когорте пациенток был АО. Несмотря на то что в классических критериях ASIA-синдрома АО отсутствует, ранее данный симптом как проявление заболевания вызывал интерес специалистов. В 2015 г. J. Alijotas-Reig были предложены альтернативные критерии ASIA-синдрома, где АО выступает в качестве большого критерия наряду с такими кожными проявлениями, как воспалительные узелки, индурация кожи, псевдоабсцессы, лимфаденопатия, панникулит, ограниченная склеродермия и саркоидоподобные поражения [18]. Однако их применение ограничено единичными исследованиями [19]. В литературе также описаны единичные клинические случаи и небольшие когорты, где АО выступал в качестве проявления ASIA-синдрома [20, 21].

В нашем исследовании в абсолютном большинстве случаев в качестве потенциального триггера развития клинических проявлений ASIA-синдрома рассматривалось проведение процедур с использованием косметологических биополимеров — инъекций и филлеров на основе гиалуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота — широко используемый в эстетической медицине биополимер. Она способна вызывать или провоцировать развитие отсроченных воспалительных иммуноопосредованных побочных реакций, некоторые из них соответствуют критериям ASIA-синдрома. В работе J. Alijotas-Reig и соавт. описана серия из 25 случаев, когда у пациентов развивались отсроченные иммунные реакции после инъекций филлеров, содержащих гиалуроновую кислоту [22]. Среди них у 5 пациентов развивались клинические симптомы, характерные для ASIA-синдрома; средний период появления симптомов составлял 14 мес. Результаты анализа данных регистра, содержавшего на начало 2019 г. истории 500 пациентов с ASIA-синдромом, показали, что гиалуроновая кислота была причиной развития синдрома в 29,2% случаев [4]. Точные механизмы развития аутоиммунных/аутовоспалительных расстройств в ответ на воздействие гиалуроновой кислоты не выявлены, но описано, что соединения на ее основе действуют в первую очередь как адъюванты, а не как собственно антигены,

вызывающие Т-клеточные реакции [23]. В условиях *in vivo* показано, что у пациентов, страдающих от побочных воспалительных реакций, связанных с соединениями гиалуроновой кислоты, активированы Т-клетки с точки зрения выработки интерферона (IFN) γ и интерлейкина (IL) 2, а также экспрессии CD25, CD69 или CD71. Таким образом, активация Т-клеток, по-видимому, не зависела от антигена гиалуроновой кислоты [23].

Признано, что силиконовые импланты обладают высокоиммуногенными адъювантными свойствами. В нашем исследовании силиконовые импланты рассматривались как потенциальный триггер в 1 случае. У данной пациентки клинические проявления в виде АО, артралгии, миалгии, мышечной слабости соответствуют классическим проявлениям силиконовой болезни, тогда как силиконовая болезнь молочной железы является классическим примером ASIA-синдрома [24]. Выявлено, что мононуклеарные клетки периферической крови, выделенные от пациентов, у которых после инъекций силикона развилась воспалительная реакция, вырабатывают более высокие уровни фактора некроза опухоли (TNF) α и IL-6 [24]. Однако у таких пациентов не выделялось CD4⁺-Т-клеток памяти относительно силикона, поскольку отсутствовали экспрессия CD69 и выработка IFN- γ и IL-2, что снова говорит об адъювантном характере иммунологических реакций на силикон [25]. Механизм воспалительной реакции обуславливается окислением силикона до диоксида кремния, вызывая активацию макрофагов и выработку цитокинов и свободных радикалов [26, 27].

Патофизиология развития ASIA-синдрома строится на концепции синергии генетических факторов и факторов окружающей среды. Факторы, определяющие предрасположенность пациента к ASIA-синдрому после применения/имплантации медицинских полимерных соединений различного назначения, изучены плохо. Считается, что у пациентов с аллергическими заболеваниями в анамнезе ASIA-синдром развивается чаще. Повышенный риск наблюдается при наличии аутоиммунных заболеваний, в том числе в семейном анамнезе [28]. Поскольку в литературе описываются случаи семейной истории возникновения ASIA-синдрома, считается, что определенную роль играют генетические факторы, в частности сочетание гаплотипов DR-DQ в локусах антигена HLA [11]. Y. Shoenfeld и соавт. включили носительство HLA DRB1 и HLA DQB1 в качестве малых диагностических критериев ASIA [29]. Нами также проанализировано носительство гаплотипов HLA, предрасполагающих к развитию аутоиммунных заболеваний, в том числе ASIA-синдрома: у 2 из 10 пациенток, которым проводилось генетическое тестирование, выявлено носительство гаплотипов HLA-B*08 и HLA-DRB1*03. В одной из работ показано, что носительство сочетания HLA-B*08 и HLA-DRB1*03 ассоциировалось с 4-кратным повышением вероятности развития иммуноопосредованных нежелательных явлений (отношение

шансов 3,79; 95 % доверительный интервал 1,25–11,48; $p = 0,008$) у пациентов после инъекции дермальных филлеров [30]. В другой работе также показано, что у 10 (40 %) из 25 пациентов с отсроченными иммуновоспалительными реакциями, связанными с инъекциями полимеров или медицинскими имплантатами, и системными жалобами, которые можно отнести к ASIA-синдрому, выявлялось носительство гаплотипов *HLA-B*08* и *HLA-DRB1*03* [22]. Другой важной находкой нашего наблюдения оказалось, что у 4 из 10 пациенток с ASIA-синдромом, которым проводилось генетическое обследование, выявлялось носительство полиморфизма Arg620Trp (R620W) гена *PTPN22*. Ранее сообщалось, что носительство вариантов *PTPN22* ассоциируется с предрасположенностью к гиперстимуляции иммунной системы с выработкой АТ после воздействия адъювантов (вакцины, силиконовые импланты, лекарства, инфекции, металлы и т. д.) [13]. Идея, что носительство сочетаний гаплотипа *HLA* и вариантов *PTPN22* определяет предрасположенность организма и является специфическим маркером риска развития симптомов, ассоциированных с ASIA-синдромом, имеет под собой основания. После глубокого обоснования и дальнейших масштабных исследований будет возможно подтвердить, что тестирование по *HLA* и *PTPN22* может рассматриваться как эффективный инструмент прогнозирования такого риска для минимизации побочных эффектов у пациентов с инъекциями филлеров или имплантатами. Генетическое обследование бросает новый вызов дерматологии и аллергологии, необходимо дальнейшее изучение данного аспекта.

Как указано выше, в классификацию ASIA-синдрома авторы включают разные состояния. Поскольку ASIA-синдром имеет множество различных проявлений, не существует единых алгоритмов лечения этой нозологической единицы. В зависимости от проявлений применяются различные подходы. Лечение хорошо изученных аутоиммунных заболеваний, наиболее часто ассоциирующихся с ASIA-синдромом (таких как синдром раздраженного кишечника, синдром Шегрена, васкулит, саркоидоз), проводят в соответствии с актуальными рекомендациями. В других случаях лечение, как правило, эмпирическое. Из анализа данных регистра 500 пациентов с ASIA видно, что 2,4 и 10,2 % получали биологические и другие болезнь-модифицирующие противоревматические препараты соответственно, тогда как 13,6 % принимали гидроксихлорохин, а 34 % — преднизолон или другие глюкокортикоиды [4]. Использование тех или иных препаратов сводится главным образом к подавлению провоспалительных цитокинов, что показано в работе J. Alijotas-Reig и соавт. [16, 17]. В модели *in vitro* с использованием мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с гранулематозными и аутоиммунными поражениями, связанными с воздействием силиконовых имплантов, гиалуроновой кислоты и акриламидов, показано, что все

препараты, применяемые в случаях ASIA-ассоциированных состояний (гидроксихлорохин, аллопуринол, антигистаминные препараты), ингибируют TNF- α , IFN- γ , IL1- β , IL-2 и IL-6. Тактика лечения в наших кейсах аналогично сводилась к подавлению симптомов воспалительной реакции, главным образом АО, однако необходимы проведение многоцентровых исследований и дальнейший сбор данных.

Удаление филлеров также использовалось в одном из описанных нами случаев. Однако авторы отмечают, что такое вмешательство может быть рекомендовано малой части пациентов, страдающих от воспалительных побочных эффектов, связанных с филлерами, хотя и является одним из больших критериев ASIA-синдрома [15]. В качестве рисков неуспеха такой процедуры выделяют риски миграции филлера, инфицирования, образования свищей, стойкого образования грануляционной ткани, заметных деформаций, рубцов и новых приступов воспаления, так как сложно удалить весь введенный материал [22, 31]. Поскольку воспалительные реакции связаны не только с количеством введенного экзогенного материала, успех удаления не может быть гарантирован. Данные об эффективности удаления экзогенного материала в случаях, осложненных системными аутоиммунными заболеваниями, отсутствуют.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений: малая выборка пациентов, отсутствие прямого сравнения с группой контроля прочих факторов, кроме генетических, в том числе аутоиммунных маркеров. При планировании и проведении исследования размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывался. В связи с этим полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

Заключение

Представлена когорта пациенток с развитием воспалительных иммуноопосредованных реакций, соответствующих критериям ASIA-синдрома, после проведения косметических процедур. Основными потенциальными триггерами развития клинических проявлений ASIA-синдрома являлись инъекции и филлеры на основе гиалуроновой кислоты; также отмечены случаи, связанные с силиконовыми имплантатами. Патофизиология развития ASIA-синдрома связана с взаимодействием генетических факторов и факторов окружающей среды. В настоящий момент не существует разработанных подходов к лечению ASIA-синдрома, терапия остается эмпирической. Лечение

ASIA зависит от проявляющихся симптомов и включает применение различных препаратов, направленных на подавление провоспалительных цитокинов. Удаление филлеров должно быть рекомендовано, однако успех этого метода не всегда гарантирован, хотя улучшение после

удаления провоцирующего фактора заявлено большим критерием ASIA-синдрома. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения роли генетических факторов и разработки эффективных методов профилактики и лечения ASIA-синдрома.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке рукописи.

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

Вклад авторов. Д.С. Фомина, М.С. Лебедкина — обзор литературы, сбор и анализ источников литературы, редактирование текста статьи; Е.А. Никитина, Е.В. Ковалькова, Г.В. Андренова, Ш.П. Абдуллаев — обзор литературы, сбор и анализ источников литературы, написание и редактирование текста статьи; Т.С. Круглова, Е.Н. Бобрикова, У.А. Маркина — сбор источников литературы, редактирование текста статьи; А.В. Караулов, М.А. Лысенко, И.В. Евсегнеева — курирование работы, редактирование текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Информированное согласие на публикацию. Пациентками подписано информированное согласие на публикацию медицинских данных в обезличенной форме.

Funding source. This publication was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. D.S. Fomina, M.S. Lebedkina — literature review, literature collection and analysis, editing the article; E.A. Nikitina, E.V. Kovalkova, G.V. Andrenova, Sh.P. Abdullaev — literature review, literature collection and analysis, writing and editing the article; T.S. Kruglova, E.N. Bobrikova, U.A. Markina — literature collection, editing the article; A.V. Karaulov, M.A. Lysenko, I.V. Evsegneeveva — project supervision, editing the article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Consent for publication. Patients signed informed consent for publication of medical data in an anonymized form.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–616. doi: 10.1111/all.12380
2. Wu MA, Perego F, Zanichelli A, Cicardi M. Angioedema phenotypes: disease expression and classification. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):162–169. doi: 10.1007/s12016-016-8541-z EDN: ICTKFE
3. Cohen Tervaert, JW, Martinez-Lavin M, Jara LJ, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023. *Autoimmun Rev*. 2023;22(5):103287. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103287 EDN: TKRZNL
4. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clin Immunol*. 2019;203:1–8. doi: 10.1016/j.clim.2019.03.007 EDN: PQTBVV
5. Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity*. 2010;33(4):492–503. doi: 10.1016/j.immuni.2010.10.002
6. Caldarelli M, Rio P, Giambra V, et al. ASIA syndrome: state-of-the-art and future perspectives. *Vaccines (Basel)*. 2024;12(10):1183. doi: 10.3390/vaccines12101183 EDN: ALKWTS
7. Seida I, Alrais M, Seida R, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): past, present, and future implications. *Clin Exp Immunol*. 2023;213(1):87–101. doi: 10.1093/cei/uxad033 EDN: SOTZXL
8. Ameratunga R. SARS-CoV-2 the ASIA virus (autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants), the risk of infertility and vaccine hesitancy. *Expert Rev Vaccines*. 2022;21(9):1177–1184. doi: 10.1080/14760584.2022.2089120 EDN: TIFFOO
9. Colafrancesco S, Agmon-Levin N, Perricone C, Shoenfeld Y. Unraveling the soul of autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and treatment adding dowels to the puzzle. *Immunol Res*. 2013;56(2–3):200–205. doi: 10.1007/s12026-013-8429-4 EDN: RGXCZL
10. Meroni PL. Autoimmune or auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): old truths and a new syndrome? *J Autoimmun*. 2011;36(1):1–3. doi: 10.1016/j.jaut.2010.10.004
11. Arango MT, Perricone C, Kivity S, et al. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. *Immunol Res*. 2017;65(1):82–98. doi: 10.1007/s12026-016-8817-7 EDN: UAZHIU
12. Borba V, Malkova A, Basantsova N, et al. Classical examples of the concept of the ASIA syndrome. *Biomolecules*. 2020;10(10):1436. doi: 10.3390/biom10101436 EDN: JLDPRX

13. Watad A, Quaresma M, Brown S, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) — an update. *Lupus*. 2017;26(7):675–681. doi: 10.1177/0961203316686406
14. Decates TS, Velthuis PJ, Schelke LW, et al. Increased risk of late-onset, immune-mediated, adverse reactions related to dermal fillers in patients bearing *HLA-B*08* and *DRB1*03* haplotypes. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14644. doi: 10.1111/dth.14644 EDN: IJFEF
15. Radenska-Lopovok SG, Volkova P. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Archive of Pathology*. 2018;80(5):56–62. (In Russ.) doi: 10.17116/ptol20188005156 EDN: VKEXKQ
16. Watad A, Quaresma M, Bragazzi NL, et al. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):483–493. doi: 10.1007/s10067-017-3748-9
17. Alijotas-Reig J, Garcia-Gimenez V. Delayed immune-mediated adverse effects related to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers: clinical findings, long-term follow-up and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(2):150–161. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02354.x
18. Alijotas-Reig J. Human adjuvant-related syndrome or autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Where have we come from? Where are we going? A proposal for new diagnostic criteria. *Lupus*. 2015;24(10):1012–1018. doi: 10.1177/0961203315579092
19. Puerta Sarmiento GE, Modragón I, Echeverri A, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA), medical treatment of severe systemic compromise: case report. *Colomb Med (Cali)*. 2023;54(1):e5004625. doi: 10.25100/cm.v54i1.4625 EDN: HCNTTS
20. Alijotas-Reig J, Garcia-Gimenez V, Llurba E, Vilardell-Tarrés M. Autoimmune/inflammatory syndrome (ASIA) induced by biomaterials injection other than silicone medical grade. *Lupus*. 2012;21(12):1326–1334. doi: 10.1177/0961203312458838
21. Lastra OLV, Dominguez MDPC, Jara LJ, Ramirez GM. AB1300 autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants due to silicone breast implant and rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):2111. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.7590
22. Alijotas-Reig J, Hindié M, Kandhaya-Pillai R, Miro-Mur F. Bioengineered hyaluronic acid elicited a nonantigenic T cell activation: implications from cosmetic medicine and surgery to nanomedicine. *J Biomed Mater Res A*. 2010;95(1):180–190. doi: 10.1002/jbm.a.32794
23. Halpert G, Amital H, Shoenfeld Y. Silicone breast illness as a classical example of autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA). *Isr Med Assoc J*. 2022;24(6):357–359. EDN: PKRDXW
24. Miro-Mur F, Hindié M, Kandhaya-Pillai R, et al. Medical-grade silicone induces release of proinflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells without activating T cells. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2009;90(2):510–520. doi: 10.1002/jbm.b.31312
25. Littman ER, McCabe K, Beg S. Saline breast implant associated with inflammatory arthritis and positive antinuclear antibodies (ANA): a case report. *Cureus*. 2024;16(2):e55061. doi: 10.7759/cureus.55061 EDN: GXOKWH
26. Cohen Tervaert JW, Kappel RM. Silicone implant incompatibility syndrome (SIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res*. 2013;56(2–3):293–298. doi: 10.1007/s12026-013-8401-3 EDN: SOWXDZ
27. Watad A, Sharif K, Shoenfeld Y. The ASIA syndrome: basic concepts. *Mediterr J Rheumatol*. 2017;28(2):64–69. doi: 10.31138/mjr.28.2.64
28. Cohen Tervaert JW. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (ASIA; Shoenfeld's syndrome): a new flame. *Autoimmun Rev*. 2018;17(12):1259–1264. doi: 10.1016/j.autrev.2018.07.003
29. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. "ASIA" — autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011;36(1):4–8. doi: 10.1016/j.jaut.2010.07.003
30. Sperling B, Bachmann F, Hartmann V, et al. The current state of treatment of adverse reactions to injectable fillers. *Dermatol Surg*. 2010;36(3):1895–1904. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01782.x
31. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Gil-Aliberas N, Garcia-Gimenez V. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants-ASIA-related to biomaterials: analysis of 45 cases and comprehensive review of the literature. *Immunol Res*. 2018;66(1):120–140. doi: 10.1007/s12026-017-8980-5 EDN: APJTTC

Об авторах / Authors' info

* Лебединкина Марина Сергеевна;

Marina S. Lebedkina, MD;

адрес: Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3;

address: 3 Pekhotnaya street, 123182 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0002-9545-4720; eLibrary SPIN: 1857-8154; e-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru

Фомина Дарья Сергеевна, канд. мед. наук, доцент;

Darya S. Fomina, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;

ORCID: 0000-0002-5083-6637; eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria_fomina@mail.ru

Никитина Екатерина Андреевна;

Ekaterina A. Nikitina, MD;

ORCID: 0000-0002-0865-8355; eLibrary SPIN: 3507-9106; e-mail: katrin88866@gmail.com

Ковалькова Елена Вячеславовна;

Elena V. Kovalkova, MD;

ORCID: 0000-0002-1212-3767; eLibrary SPIN: 3078-0976; e-mail: ev-kovalkova@ya.ru

Андренова Гэрэлла Владимировна;

Gerelma V. Andrenova;

ORCID: 0000-0001-7053-3900; eLibrary SPIN: 2891-1650; e-mail: Andrenovagv@gmail.com

Круглова Татьяна Сергеевна, канд. мед. наук;

Tatyana S. Kruglova, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-4949-9178; eLibrary SPIN: 2884-5000; e-mail: surckova.t@yandex.ru

Бобрикова Елена Николаевна;

Elena N. Bobrikova, MD;

ORCID: 0000-0002-6534-5902; eLibrary SPIN: 5806-7260; e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru

Маркина Ульяна Алексеевна;

Ulyana A. Markina;

ORCID: 0000-0002-6646-4233; eLibrary SPIN: 6424-0012; e-mail: itcher.md@bk.ru

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич, канд. биол. наук;

Sherzod P. Abdullaev, MD, Cand Sci. (Biology);

ORCID: 0000-0001-9001-1499; eLibrary SPIN: 1727-2158; e-mail: abdullaevsp@gmail.com

Евсегнеева Ирина Валентиновна, д-р мед. наук, профессор;

Irina V. Evsegneeveva, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-6624-1363; eLibrary SPIN: 6467-4120; e-mail: lvevsegneeveva@yandex.ru

Караулов Александр Викторович, д-р мед. наук, профессор;

Alexander V. Karaulov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-1930-5424; eLibrary SPIN: 4122-5565; e-mail: drkaraulov@mail.ru

Лысенко Марьяна Анатольевна, д-р мед. наук, профессор;

Maryana A. Lysenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0001-6010-7975; eLibrary SPIN: 3887-6250; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

* Автор, ответственный за переписку

* Corresponding author