



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-405-412

УДК: 616-002:612.017.1

EDN: GAFVDP



А.А. Заяева, С.И. Р. Юнси, А.И. Заусалина,  
Г.Н. Кошукова, А.В. Климчук, Г.А. Юнси

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

## АУТОИММУННЫЙ/ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, ИНДУЦИРОВАННЫЙ АДЬЮВАНТАМИ

A.A. Zayaeva, S.I. R. Younsi, A.I. Zausalina,  
G.N. Koshukova, A.V. Klimchuk, G.A. Younsi

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

## Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants

### Резюме

ASIA-синдром (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants – аутоиммунный/воспалительный синдром, обусловленный адъювантами, синдром Шонфельда (Shoenfeld's syndrome)) представляет собой группу аутоиммунных заболеваний, вызванных адъювантами, обладающими способностью индуцировать иммунные реакции. Синдром включает пять иммуноопосредованных состояний, которые связаны с предшествующим воздействием различных триггерных факторов, такие как силиконоз, синдром макрофагального миофасцита, синдром Персидского залива, синдром «больных» зданий и поствакцинальные аутоиммунные явления. Развитие ASIA-синдрома связано с индивидуальной генетической предрасположенностью и возникает в результате сочетанного воздействия экзогенных и эндогенных факторов, запускающих аутоиммунный ответ. При этом, реакция иммунной системы может быть непредсказуемой. В статье приведены диагностические критерии синдрома, а также его клинико-лабораторные и морфологические проявления. Спектр клинических проявлений аутоиммунного/воспалительного синдрома, индуцированного адъювантами, обширен и затрагивает практически все системы организма человека. При этом, его характерным признаком является регресс клинических, лабораторных и морфологических проявлений после удаления адъюванта. Нет сомнений в том, что ASIA-синдром прояснил роль адъювантов в развитии аутоиммунных процессов. Это должно учитываться при создании безопасных вакцин, силиконовых имплантов, филлеров и других медицинских изделий с минимальными побочными эффектами. Кроме того, медицинские работники должны повышать уровень осведомленности пациентов о побочных эффектах применения некоторых косметологических процедур и использования силиконовых имплантов, для чего необходимо включить в учебно — методические пособия для студентов, ординаторов и врачей различных специальностей описание этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ASIA — синдрома, как отдельной нозологической единицы.

**Ключевые слова:** аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адъювантами, ASIA — синдром, синдром Шонфельда, адъювант

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 13.06.2023 г.

Принята к публикации 31.08.2023 г.

**Для цитирования:** Заяева А.А., Юнси С.И. Р., Заусалина А.И. и др. АУТОИММУННЫЙ/ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, ИНДУЦИРОВАННЫЙ АДЬЮВАНТАМИ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(6): 405-412. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-405-412. EDN: GAFVDP

### Abstract

ASIA syndrome (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants) is a group of autoimmune diseases caused by adjuvants that have the ability to induce immune responses. The syndrome includes five immune-mediated conditions that are associated with prior exposure to various trigger

\*Контакты: София Ибн Ридха Юнси, e-mail: younsisofia@mail.ru

\*Contacts: Sofia Ibn Ridha Younsi, e-mail: younsisofia@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2361-8730>

factors, such as siliconosis, macrophage myofasciitis syndrome, Persian Gulf syndrome, sick building syndrome, and post-vaccination autoimmune events. The development of ASIA syndrome is associated with an individual genetic predisposition and occurs as a result of the combined effect of exogenous and endogenous factors that trigger an autoimmune response. In this case, the reaction of the immune system can be unpredictable. The article presents the diagnostic criteria for the syndrome, as well as its clinical, laboratory and morphological manifestations. The spectrum of clinical manifestations of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants is extensive and affects almost all systems of the human body. At the same time, its characteristic feature is the regression of clinical, laboratory and morphological manifestations after removal of the adjuvant. There is no doubt that ASIA syndrome has clarified the role of adjuvants in the development of autoimmune processes. This should be taken into account when creating safe vaccines, silicone implants, fillers and other medical devices with minimal side effects. In addition, medical professionals should raise patients' awareness of the side effects of using certain cosmetic procedures and the use of silicone implants, for which it is necessary to include a description of the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of ASIA syndrome in teaching aids for students, residents and doctors of various specialties as a separate nosological unit.

**Key words:** autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, ASIA syndrome, Schoenfeld's syndrome, adjuvant

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.06.2023

Accepted for publication on 31.08.2023

**For citation:** Zayaeva A.A., Younsi S.I. R., Zausalina A.I. et al Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(6): 405-412. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-405-412. EDN: GAFVDP

ASIA-синдром — autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адъювантами); MHC — Major Histocompatibility Complex (главный комплекс гистосовместимости); HLA DRB1 — Human Leukocyte Antigens, class II, beta chain (человеческий лейкоцитарный антиген, класса II, бета цепь); HBV- Hepatis B virus (вирус гепатита В); HPV — Human papillomavirus (вирус папилломы человека); HAV — Hepatis A virus (вирус гепатита А); HLA-B27 — Human Leukocyte Antigens, class I, beta chain (человеческий лейкоцитарный антиген, класса I, бета цепь); PTPN22 — Protein tyrosine phosphatase non — receptor type 22 (протеинтирозинфосфатаза не рецепторного типа 22).

**Введение**

ASIA-синдром (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants –аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адъювантами, синдром Шонфельда (Shoenfeld's syndrome)) представляет собой группу аутоиммунных заболеваний, таких как силико- ноз, синдром макрофагального миофасцита, синдром Персидского залива, синдром «больных» зданий и по- ствакцинальные аутоиммунные реакции, вызываемых адъювантами (Рисунок 1). Выделение ASIA-синдрома позволило впервые сгруппировать специфические со- стояния, в основе патогенеза которых лежит гиперер- гическая реакция иммунной системы в ответ на раз- личные адъюванты.

Адъюванты — это вещества, усиливающие иммун- ный ответ при введении одновременно с иммуноген- ном [1]. Они обладают модулирующим эффектом на иммунную систему [2]. Адъюванты обычно можно найти в лекарственных препаратах, вакцинах, сили- коновых грудных имплантах, минеральных маслах и косметике. Несмотря на то, что адъюванты в боль- шинстве безопасны, в некоторых случаях введение адъювантов может вызвать аутоиммунный ответ у генетически восприимчивых и предрасположенных лиц [1].

Научная теория, лежащая в основе синдрома Шон- фельда, базируется на парадигмах, широко признан- ных в опубликованных исследованиях. Прежде всего, отмечается определяющая роль генетической пред- расположенности в развитии аутоиммунного процес- са. Многочисленные исследования показали корреля- цию между определенным генетическим профилем

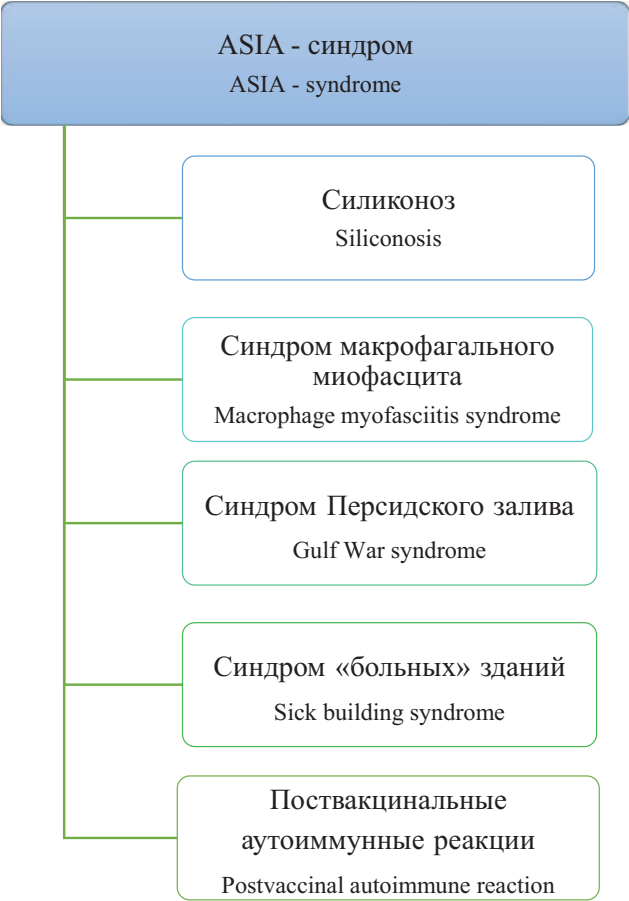


Рисунок 1. Иммуноопосредованные состояния ASIA-синдрома  
Figure 1. Immune — mediated cjnditions ASIA syndrome

и аутоиммунными процессами. Из всех генетических локусов, определяющих предрасположенность к аутоиммунным реакциям, наиболее значимыми являются те, которые кодируют МНС II типа (major histocompatibility complex), отвечающие за презентацию антигена иммунным клеткам. Однако механизм вовлечения МНС II в аутоиммунный процесс остается недостаточно изученным. Вероятно, aberrantная презентация антигенов опосредована аллельными вариациями главного комплекса гистосовместимости, таких как HLA DRB1 аутореактивным Т-лимфоцитам [3]. Существует предположение, что генетическая предрасположенность к аутоиммунному процессу связана с определенными аллелями МНС [3].

Вторая основополагающая парадигма ASIA-синдрома объясняется ролью адъювантов в иммунной стимуляции. Адъюванты на протяжении десятилетий служат обязательной составляющей в экспериментальных исследованиях иммунной системы благодаря способности активировать различные иммунные клетки, что приводит к усилению и ускорению иммунного ответа [4]. Кроме того, адъюванты широко используются и за пределами лабораторий иммунологов. Учитывая иммуностимулирующие свойства адъювантов, совсем не удивительно, что многие из этих веществ, ранее считавшиеся безвредными, непосредственно вызывают развитие аутоиммунных реакций. [5].

## Историческая справка

До того, как профессор Иегуда Шонфельд предложил термин ASIA-синдром, распространенность аутоиммунных заболеваний, развивавшихся после вакцинации, уже была достаточно изучена. Подобные состояния также были описаны после татуировок, в случае установки силиконовых грудных имплантатов, синдрома войны в Персидском заливе (состояние, включающее такие симптомы как артралгию, мышечную слабость, боль в суставах, усталость, головную боль, нарушения памяти, когнитивные проблемы и повышенную восприимчивость к инфекциям; о которых сообщили американские военные ветераны войны в Персидском заливе в 1991 году) и других патологических состояний [4]. Так, после введения вакцины против столбняка были зарегистрированы случаи неврита зрительного нерва и миелита [6]. Что касается вакцины против гриппа, то сообщалось об эпизодах васкулита, реактивного артрита и синдрома Гийена-Барре [4, 6]. Наблюдались случаи иммунной тромбоцитопенической пурпуры и сахарного диабета после вакцинации против кори, эпидемического паротита и краснухи [6]. Вакцина против вирусного гепатита В в наибольшей степени связана с развитием аутоиммунных заболеваний, таких как узловая эритема, полиартрит, иммунная тромбоцитопения, тяжелая миастения, увеит, болезнь Рейтера, системная красная волчанка и синдром Эвана. В научной литературе сообщается о развитии синдрома хронической усталости у женщины с силиконовыми имплантатами груди после вакцинации против гепатита В. Это позволяет

предположить, что иммунологический ответ на вакцинацию мог быть усилен воздействием силикона в качестве адъюванта [7, 8].

Полученные данные привели к убеждению, что адъюванты выступают предрасполагающим фактором к развитию аутоиммунных реакций после вакцинации [9]. Эта информация была дополнена доктором И. Шонфельдом. Ученый в своих работах утверждает, что иммунная система распознает толл-подобные рецепторы на лейкоцитах, вызывая иммунный ответ, индуцированный адъювантом [9].

Описано несколько адъювантов, таких как, вирусы для HBV, HPV и HAV, MF59 в некоторых вирусных вакцинах, против вирусных и паразитарных заболеваний и холерный токсин для холеры. Некоторые адъюванты упоминались как факторы, предрасполагающие к аутоиммунным нарушениям. Например, считалось, что адъюванты минеральных масел являются причиной склерозирующих липогранулем [6]. Однако двумя основными адъювантами, вызывающими аутоиммунные реакции, были и остаются алюминий и силикон [4]. Было обнаружено, что алюминий, который содержится в вакцинах против гепатита А и В, а также в вакцинах против столбняка, гриппа и пневмококка, участвует в развитии рассеянного склероза, синдрома хронической усталости и ревматической полимиалгии [10]. Кроме того, сообщалось о синдроме Персидского залива, который развился в результате воздействия на толл-подобные рецепторы лейкоцитов после инъекции, содержащей гидроксид алюминия [11]. Что касается силикона, то в литературе описаны случаи развития заболеваний соединительной ткани, таких как склеродермия, системная красная волчанка и ревматоидный артрит после введения силикона в организм [6].

Имеются данные о развитии аутоиммунных заболеваний после введения адъювантов — филлеров или нанесения татуировок. Однако было замечено, что аутоиммунный процесс, возникающий после татуировок, может быть индуцирован некоторыми методами лечения. Например, гранулематозная реакция на татуировку наблюдалась после лечения интенсивным световым импульсом для омоложения кожи лица [12]. В некоторых случаях авторам не удалось установить, что явилось точной причиной гранулематозной реакции, триггером которой может быть что угодно из совокупности различных пигментов, особенно красного и черного и вспомогательных веществ, введенных в кожу. Кроме того, в литературе описана саркоидозная гранулема развившаяся после лечения альфа — интерфероном меланомы головы [13].

Перечисленные исследования, среди прочего, легли в основу исследований доктора И. Шонфельда и его команды, что и стало толчком к введению в 2011 году ASIA-синдрома, как нозологической единицы и формированию диагностических критериев (таблица 1). В настоящее время заподозрить диагноз синдрома Шонфельда возможно при наличии двух больших или одного большого и двух малых критериев [4].

Таблица 1. Диагностические критерии ASIA-синдрома

Большие критерии	Малые критерии
1. Воздействие внешних факторов (инфекция, вакцина, силикон) до появления клинических симптомов	1. Появление антител, направленных против предполагаемого адьюванта
2. Типичные клинические проявления: а. Миалгия, миозит или мышечная слабость б. Артралгия и/или артрит в. Синдром хронической усталости, нарушения сна г. Неврологические проявления (особенно, связанные с демиелинизацией нервных волокон) д. Когнитивные нарушения, потеря памяти. е. Лихорадка, сухость во рту	2. Вторичные клинические проявления (синдром раздраженного кишечника, интерстициальный цистит, синдром Рейно и др.) 3. Развитие аутоиммунного заболевания (например, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системный склероз) 4. Антигены, специфичные для лейкоцитов человека (HLA DRB1, HLA DQB1).
3. Типичные гистологические изменения после биопсии пораженных органов	
4. Удаление провоцирующего фактора приводит к ремиссии	

Table 1. The diagnostic criteria for ASIA syndrome

Major Criteria	Minor Criteria
1. Exposure to external stimuli (infection, vaccine, silicone, adjuvant) before the onset of clinical symptoms	1. Appearance of antibodies directed against the adjuvant suspected to be involved
2. The appearance of typical clinical manifestations: а. Myalgia, myositis, or muscle weakness б. Arthralgia and/or arthritis в. Chronic fatigue, un-refreshing sleep, or sleep disturbances г. Neurological manifestations (especially associated with demyelination) д. Cognitive impairment, memory loss е. Fever, dry mouth	2. Secondary clinical manifestations (irritable bowel syndrome, interstitial cystitis, Raynaud’s syndrome, etc.) 3. Evolvement of an autoimmune disease (multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, Sjögren’s syndrome, systemic sclerosis) 4. Antigens specific for human leukocytes (HLA DRB1, HLA DQB1)
3. Typical histological findings after biopsy of offending organs	
4. Removal of offending agent results in improvement of symptomatology	

Этиология и патогенез

ASIA-синдром представляет собой многофакторную патологию, развитие которой запускается комплексным сочетанием экзогенных и эндогенных (генетических) факторов. Так факторы окружающей среды являются основным критерием для диагностики ASIA-синдрома отвечают за развитие классических признаков синдрома Шонфельда. После воздействия внешних триггеров окружающей среды пациенты чаще демонстрируют симптомы хронической усталости и общей слабости [14, 15]. Наиболее изученные их них силикон или алюминий, могут раздражать иммунную систему и индуцировать выработку аутоантител [16]. Известно, что силикон вызывает развитие аутоиммунных процессов, однако первоначально он считался инертным и неиммуногенным. Силиконовая болезнь молочной железы является классическим примером синдрома Шонфельда [17]. Многочисленные исследования показали, что силикон может вызывать аутоиммунный воспалительный процесс двумя возможными способами: усилением иммунного ответа и молекулярной мимикрией [18]. После введения в организм человека

силикон вызывает острый воспалительный процесс, что приводит к увеличению продукции цитокинов [19]. В месте его имплантации силикона развивается соединительнотканная капсула, инфильтрированная CD4+ лимфоцитами, макрофагами и многоядерными гигантскими клетками, которая окружает имплантат и образует так называемую силиконому [20]. Также в организме может возникнуть перекрестная реакция между силиконом и природными структурами в соединительной ткани человека, такими как гликозаминогликаны [21].

Генетические факторы считаются второстепенными критериями диагностики, определяющим предрасположенность к развитию синдрома Шонфельда [22]. Генетическая ассоциация опосредована специфическими антигенами HLA, вовлеченными в аутоиммунные заболевания. Система лейкоцитарных антигенов человека представляет собой геномный локус главного комплекса гистосовместимости — наиболее полиморфного генного кластера генома млекопитающих [23]. Так, наличие HLA-DRB1, HLA-B27 и RTPN22 является наиболее распространенным генетическим фоном ASIA-синдрома [15].



## Эпидемиология

Об эпидемиологии заболевания известно не много. Но с 2011 по 2016 годы было зарегистрировано более 4000 задокументированных случаев ASIA — синдрома с различной клинической тяжестью и разнообразным анамнезом адьювантного воздействия, большая часть из них была ассоциирована с установкой силиконовых имплантатов и использованием косметических филлеров, содержащих минеральные масла, а к 2021 году количество случаев удвоилось [24]. Средний возраст начала заболевания составлял 37 лет, из них было большинство женщин (89 %), а средняя продолжительность между адьювантными стимулами и развитием аутоиммунных состояний составляла 16,8 месяца (диапазон: от 3 дней до 5 лет) [24].

## ASIA-синдром при заболеваниях соединительной ткани:

### *Недифференцированное заболевание соединительной ткани*

Недифференцированное заболевание соединительной ткани является аутоиммунным заболеванием и характеризуется неспецифическими признаками и симптомами, появление которых связано с воздействием адьювантов. Недифференцированное заболевание соединительной ткани является наиболее часто регистрируемым у пациентов, подвергшихся вакцинации против вируса гепатита В [22, 25]. В исследованиях, изучавших воздействия различных адьювантов на пациентов с недифференцированными заболеваниями соединительной ткани по сравнению с контрольной группой, было обнаружено, что пациенты, подвергшиеся воздействию адьювантов (вакцины или силикон), страдали от аутоиммунных осложнений или имели высокую частоту типичных признаков синдрома Шонфельда (общая слабость, синдром раздраженного кишечника и утомляемость) [14].

### *Системная красная волчанка*

Системная красная волчанка характеризуется наличием широкого спектра аутоантител у пациентов с полиорганным поражением [26]. Возможный механизм патогенеза заболевания связан с митохондриальной ДНК, являющейся аутоантигеном, на который могут быть нацелены аутоантитела [27]. Системный обзор выборочных исследований и исследований случай-контроль показал, что прививки, особенно вакцины против вируса гепатита В и вируса папилломы человека, были связаны с повышенным риском развития системной красной волчанки [28]. В другом исследовании описано несколько различных случаев развития заболевания после ревакцинации против дифтерии, столбняка и коклюша. В работе продемонстрировано, что алюминиевый адьювант может инициировать системную красную волчанку посредством стимуляции гибели клеток, что позволяет ядерным антигенам

свободно перемещаться и потенциально активировать толл-подобные рецепторы. Кроме того, индуцированная алюминием продукция интерлейкина — 6 может приводит к каскаду реакций, которые, в конечном итоге, запустят синтез аутоантител, способствующий дальнейшему развитию заболеванию [29].

### *Системный склероз*

Системный склероз — редкое заболевание соединительной ткани, характеризующееся вазомоторными нарушениями, фиброзом и атрофией пораженных органов [30]. Основная причина заболевания до сих пор неизвестна, но полагают, что эта патология обусловлена экологическими, аутоиммунными и генетическими факторами [31]. Определенные типы HLA были идентифицированы при системном склерозе [32], включая HLA-DRB1, который был связан с ASIA-синдромом [22]. Изучены различные агенты, вызывающие системный склероз, такие как цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и парвовирус B19, а также неорганические патогены (кварцевая пыль) или органические растворители, толуол, ксилол, трихлорэтилен и поливинилхлорид [33].

## ASIA-синдром при эндокринных проявлениях:

### *Первичная недостаточность надпочечников*

Первичная аутоиммунная надпочечниковая недостаточность или болезнь Аддисона представляет собой заболевание, при котором кора надпочечников не способна эффективно продуцировать глюкокортикоиды и минералокортикоиды [33]. Клинически заболевание проявляется утомляемостью, тошнотой, головокружением, склонностью к повышенному употреблению соли и гиперпигментацией кожи и слизистых оболочек [34]. При этом у пациентов с болезнью Аддисона выявляются аутоантитела к ферменту 21-гидроксилаза, который участвует в синтезе гормонов надпочечников [35].

В литературе описаны случаи, указывающие на связь между надпочечниковой недостаточностью и воздействием адьювантов. Так, у 9-летнего пациента развилась надпочечниковая недостаточность после введения вакцины против вируса гепатита В [21]. Задокументирован случай 21-летнего пациента, у которого развился надпочечниковый криз через 1 неделю после введения вакцины против гриппа вместе с вакцинами против дифтерии, столбняка и коклюша [36]. Поскольку у пациента в анамнезе не было надпочечниковой недостаточности, но в крови определялись повышенные уровни аутоантител к 21-гидроксилазе, ему был верифицирован диагноз «аутоиммунная болезнь Аддисона».

### *Сахарный диабет 1 типа*

Сахарный диабет 1 типа представляет собой заболевание, характеризующееся гипергликемией из-за иммуноопосредованного разрушения инсулин-секре-

тирующих  $\beta$ -клеток поджелудочной железы аутоанти-телами к клеткам островков Лангерганса, инсулину, декарбоксилазе глутаминовой кислоты и протеинтирозинфосфатазе [37, 38].

Ruhrman-Shahar N. с соавт. (2017) в своей работе сообщили о 14-летней девочке, у которой развилась тяжелая полидипсия, полиурия и слабость через 3 недели после введения вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша [28]. У пациентки были обнаружены аутоантитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты и островковым клеткам и, в конечном итоге, диагностирован сахарный диабет 1 типа. Важно отметить, что этот случай был одним из четырех других пациентов, получивших ревакцинацию против дифтерии, столбняка и коклюша, у которых развились аутоиммунные заболевания. Кроме того, в 90-х годах описана высокая заболеваемость сахарным диабетом 1 типа у детей, получивших четыре дозы вакцины против гемофильной палочки типа b в возрасте 3, 4, 6 и 14 месяцев, по сравнению с детьми, которые были вакцинированы один раз в возрасте 14 месяцев [1].

## ASIA-синдром при неврологических проявлениях:

### *Миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости*

Усталость по неизвестной причине, длящаяся более 6 месяцев, является основным признаком миалгического энцефаломиелита и сопровождается сопутствующими симптомами, такими как миалгия, артралгия, ухудшение памяти или концентрации внимания, головная боль, беспокойный сон, болезненность лимфатических узлов и недомогание после физической нагрузки [39]. Идиопатический синдром хронической усталости имеет черты, сходные с симптомами постинфекционной усталости, однако наличие патогенов не было обнаружено у всех пациентов, что привело к идее разнообразия патогенов и токсичных соединений [40]. Например, вакцины, учитывая их многокомпонентность, могут быть индуцирующими факторами синдрома хронической усталости [40]. В настоящее время считается, что алюминиевые адъюванты в вакцинах вызывают синдром хронической усталости [41].

### *Синдром Гийена-Барре*

Синдром Гийена-Барре представляет собой острое аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, вызывающее мышечную слабость и паралич, которые могут привести к дыхательной недостаточности и к летальному исходу [41]. Причинно-следственная связь между вакцинами и синдромом Гийена-Барре была установлена еще в 70-х годах во время вакцинации против гриппа типа A (H1N1) («свиного гриппа») среди военнослужащих в США. Согласно отчету, на 100 000 вакцинированных лиц был зарегистрирован 1 случай синдрома Гийена-Барре, что, в конечном итоге, привело к прекращению программы вакцинации [5].

## *Рассеянный склероз*

Рассеянный склероз — это аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся демиелинизацией и прогрессирующим параличом [42]. В 1994 г. во Франции была проведена массовая кампания вакцинации против вируса гепатита В по рекомендации Всемирной организации здравоохранения в начале 1990-х гг. После кампании сообщалось о случаях начала или рецидива рассеянного склероза, что привело к гипотезе о том, что вакцина против гепатита В была инициатором развития случаев рассеянного склероза у вакцинированных людей [43]. В последнее время обсуждаются данные о развитии рассеянного склероза у лиц с наличием факторов риска после вакцинации против COVID — 19, что требует дальнейшего изучения [44].

## Другие проявления ASIA-синдрома

Помимо поражения соединительной ткани, эндокринных и неврологических нарушений, в научной литературе были описаны неходжкинские лимфомы, саркоидоз, ортостатическая тахикардия, миозит, легочный фиброз и болезнь Крона. Хроническая стимуляция иммунной системы, воздействие силиконовых грудных имплантатов, вакцинация против гепатита В, гриппа и АКДС (адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина) были связаны с перечисленными состояниями [21, 45].

Продолжительная активация иммунной системы считается основным механизмом, способствующим воспалительной реакции. Хроническая стимуляция, вызванная адъювантом, связана с высоким риском развития лимфомы. После имплантации силикона хроническая стимуляция В-клеток может привести к псевдолимфоме, которая прогрессирует в четко выраженную неходжкинскую лимфому [45]. Кроме того, высокие показатели заболеваемости неходжкинской лимфомы также отмечаются при других аутоиммунных заболеваниях, особенно при синдроме Шегрена [46].

Таким образом, многие аутоиммунные реакции, связанные с ASIA-синдромом, развиваются после попадания в организм адъювантов. Хотя польза от вакцинаций значительно перевешивает риск развития побочных эффектов, не стоит недооценивать роль адъювантов в развитии аутоиммунных заболеваний.

## Заключение

В статье изложены причины развития и широкий спектр проявлений ASIA-синдрома, описаны патологические состояния, развивающиеся практически во всех системах организма человека, и показана их взаимосвязь с аутоиммунными процессами. Задолго до того, как был введен термин синдром Шонфельда, в литературе встречались упоминания о его клинических проявлениях, однако подход к диагностике патологического состояния не был четко сформулирован, а развивающиеся симптомы описывались как неспецифичные.

Нет сомнений в том, что ASIA-синдром прояснил роль адъювантов в развитии аутоиммунных процессов. Это должно учитываться при создании безопасных вакцин, силиконовых имплантов и других медицинских изделий с минимальными побочными эффектами. Кроме того, медицинским работникам должны повышать уровень осведомленности пациентов о побочных эффектах применения некоторых косметологических процедур и использования силиконовых имплантов. Представляется целесообразным и своевременным включить в учебные и методические пособия для студентов, ординаторов, аспирантов и врачей различных специальностей описания этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ASIA — синдрома, как отдельной нозологической единицы.

#### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Заяева А.А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9147-8461>): научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

**Юнси С.И. Р.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2361-8730>): разработка дизайна и написание рукописи, редактирование статьи, поиск литературных источников, утверждение финального варианта рукописи

**Заусалина А.И.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3197-8055>): разработка концепции, поиск литературных источников, редактирование статьи

**Кошукова Г.Н.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7467-7191>): научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

**Климчук А.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1577-7077>): научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

**Юнси Г.А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2965-4975>): научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

#### Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

**Zayaeva A.A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9147-8461>): scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

**Younsi S.I. R.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2361-8730>): development of the design and writing of the manuscript, editing the article, search for literary sources, approval of the final version of the manuscript

**Zausalina A.I.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3197-8055>): development of the concept, search for literary sources, editing the article

**Koshukova G.N.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7467-7191>): scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

**Klimchuk A.V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1577-7077>): scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

**Younsi G.A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2965-4975>): scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

#### Список литературы / References:

- Guimarães L.E., Baker B., Perricone C. et. al. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res.* 2015; 100: 190-209. doi: 10.1016/j.phrs.2015.08.003.
- Tregoning J.S., Russell R.F., Kinnear E. Adjuvanted influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2018; 14(3): 550-564. doi: 10.1080/21645515.2017.1415684.
- Segal Y., Dahan S., Sharif K. et. al. The value of Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvant (ASIA) — Shedding light on orphan diseases in autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2018; 17(5): 440-448. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.037.
- 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.
- Sisti A., Huayllani M.T., Restrepo D.J. et. al. Oil injection for cosmetic enhancement of the upper extremities: a case report and review of literature. *Acta Biomed.* 2020; 91(3): e2020082. doi: 10.23750/abm.v91i3.8533.
- Seida I., Seida R., Elsalti A. et. al. Vaccines and Autoimmunity- From Side Effects to ASIA Syndrome. *Medicina (Kaunas).* 2023; 59(2): 364. doi: 10.3390/medicina59020364.
- Jara L.J., García-Collinot G., Medina G., et. al. Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res.* 2017; 65(1): 8-16. doi: 10.1007/s12026-016-8811-0.
- Blomberg J., Gottfries C.G., Elfaitouri A. et. al. Infection Elicited Autoimmunity and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: An Explanatory Model. *Front Immunol.* 2018; 9: 229. doi: 10.3389/fimmu.2018.00229.
- Guo M., Liu X., Chen X., et. al. Insights into new-onset autoimmune diseases after COVID-19 vaccination. *Autoimmun Rev.* 2023; 22(7): 103340. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103340.
- Golomb B.A., Nguyen E., Dinkeloo E. Radiation Exposure Predicts Reported Vaccine Adverse Effects in Veterans with Gulf War Illness. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(19): 7136. doi: 10.3390/ijerph17197136. PMID: 33003502;
- Nkiliza A., Joshi U., Evans J.E. et. al. Adaptive Immune Responses Associated with the Central Nervous System Pathology of Gulf War Illness. *Neurosci Insights.* 2021; 16: 26331055211018458. doi: 10.1177/26331055211018458.
- Muñoz-Ortiz J., Gómez-López M.T., Echeverry-Hernández P. et. al. Dermatological and Ophthalmological Inflammatory, Infectious, and Tumoral Tattoo-Related Reactions: A Systematic Review. *Perm J.* 2021; 25: 20.225. doi: 10.7812/TPP/20.225.
- Beutler B.D., Cohen P.R. Sarcoidosis in Melanoma Patients: Case Report and Literature Review. *Cancers (Basel).* 2015; 7(2): 1005-21. doi: 10.3390/cancers7020821.
- Scanzi F., Andreoli L., Martinelli M., et. al. Are the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) and the undifferentiated connective tissue disease (UCTD) related to each other? A case-control study of environmental exposures. *Immunol Res.* 2017; 65(1): 150-156. doi: 10.1007/s12026-017-8912-4.
- 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.
- Perricone C., Colafrancesco S., Mazar R.D. et. al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants

- (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun.* 2013; 47: 1-16. doi: 10.1016/j.jaut.2013.10.004.
17. 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.
  18. Mahroum N., Elsalti A., Alwani A. et. al. The mosaic of autoimmunity — Finally discussing in person. The 13th international congress on autoimmunity 2022 (AUTO13) Athens. *Autoimmun Rev.* 2022; 21(10): 103166. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103166.
  19. Cohen Tervaert J.W., Kappel R.M. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res.* 2013; 56(2-3): 293-8. doi: 10.1007/s12026-013-8401-3.
  20. Oh J.H., Song S.Y., Lew D.H. et. al. Distant Migration of Multiple Siliconomas in Lower Extremities following Breast Implant Rupture: Case Report. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016; 4(10): e1011. doi: 10.1097/GOX.0000000000001011.
  21. Watad A., Bragazzi N.L., Amital H., et. al. Hyperstimulation of Adaptive Immunity as the Common Pathway for Silicone Breast Implants, Autoimmunity, and Lymphoma of the Breast. *Isr Med Assoc J.* 2019; 21(8): 517-519.
  22. Watad A., Quaresma M., Bragazzi N.L. 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.
  23. Trowsdale J., Knight J.C. Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013; 14: 301-23. doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153455.
  24. Cohen Tervaert J.W., Martinez-Lavin M., Jara L.J. et. al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023. *Autoimmun Rev.* 2023; 22(5):103287. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103287.
  25. Pepmueller P.H. Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, and Overlap Syndromes in Rheumatology. *Mo Med.* 2016; 113(2): 136-40.
  26. Xiao Z.X., Miller J.S., Zheng S.G. An updated advance of autoantibodies in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2021; 20(2): 102743. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102743.
  27. Chen P.M., Tsokos G.C. Mitochondria in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rep.* 2022; 24(4): 88-95. doi: 10.1007/s11926-022-01063-9.
  28. Wang B., Shao X., Wang D. et. al. Vaccinations and risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2017; 16(7): 756-765. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.012.
  29. Ruhrman-Shahar N., Torres-Ruiz J., Rotman-Pikielny P. Autoimmune reaction after anti-tetanus vaccination—description of four cases and review of the literature. *Immunol Res.* 2017; 65(1): 157-163. doi: 10.1007/s12026-016-8822-x.
  30. Denton C.P., Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017; 390(10103): 1685-1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9.
  31. Rubio-Rivas M., Moreno R., Corbella X. et. al. Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2017; 36(3): 569-582. doi: 10.1007/s10067-016-3533-1.
  32. Silva I.S., Ferreira B.H., Almeida C.R. Molecular Mechanisms Behind the Role of Plasmacytoid Dendritic Cells in Systemic Sclerosis. *Biology (Basel).* 2023; 12(2): 285. doi: 10.3390/biology12020285.
  33. Barthel A., Benker G., Berens K., An Update on Addison's Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019; 127(2-03): 165-175. doi: 10.1055/a-0804-2715.
  34. Betterle C., Presotto F., Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *J Endocrinol Invest.* 2019; 42(12): 1407-1433. doi: 10.1007/s40618-019-01079-6.
  35. Saverino S., Falorni A. Autoimmune Addison's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020; 34(1): 101379. doi: 10.1016/j.beem.2020.101379.
  36. Kamath S., Khabra J.K., Desai P. et. al. Adrenal Crisis Secondary to Influenza and Tetanus Vaccination in an Adult Without Known Adrenal Insufficiency: A Case of Autoimmune Adrenalitis. *Cureus.* 2021; 13(7): e16312. doi: 10.7759/cureus.16312.
  37. Liu J., Zhang B., Zhu G. et. al. Discovering genetic linkage between periodontitis and type 1 diabetes: A bioinformatics study. *Front Genet.* 2023; 14: 1147819. doi: 10.3389/fgene.2023.1147819.
  38. Rai U., Senapati D., Arora M.K. Insights on the role of anti-inflammatory and immunosuppressive agents in the amelioration of diabetes. *Diabetol Int.* 2022; 14(2): 134-144. doi: 10.1007/s13340-022-00607-9.
  39. Tschopp R., König R.S., Rejmer P. et. al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): A preliminary survey among patients in Switzerland. *Heliyon.* 2023; 9(5): e15595. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15595.
  40. Gherardi R.K., Crépeaux G., Authier F.J. Myalgia and chronic fatigue syndrome following immunization: macrophagic myofasciitis and animal studies support linkage to aluminum adjuvant persistency and diffusion in the immune system. *Autoimmun Rev.* 2019; 18(7): 691-705. doi: 10.1016/j.autrev.2019.05.006.
  41. Rigolet M., Aouizerate J., Couette M., et. al. Clinical features in patients with long-lasting macrophagic myofasciitis. *Front Neurol.* 2014; 5: 230. doi: 10.3389/fneur.2014.00230.
  42. Dobson R., Giovannoni G. Multiple sclerosis — a review. *Eur J Neurol.* 2019; 26(1): 27-40. doi: 10.1111/ene.13819.
  43. Stowe J., Andrews N., Miller E. Do Vaccines Trigger Neurological Diseases? Epidemiological Evaluation of Vaccination and Neurological Diseases Using Examples of Multiple Sclerosis, Guillain-Barré Syndrome and Narcolepsy. *CNS Drugs.* 2020; 34(1): 1-8. doi: 10.1007/s40263-019-00670-y.
  44. Alluqmani M. New Onset Multiple Sclerosis Post-COVID-19 Vaccination and Correlation With Possible Predictors in a Case-Control Study. *Cureus.* 2023; 15(3): e36323. doi: 10.7759/cureus.36323.
  45. Butnaru D., Shoenfeld Y. Adjuvants and lymphoma risk as part of the ASIA spectrum. *Immunol Res.* 2015; 61(1-2): 79-89. doi: 10.1007/s12026-014-8622-0.
  46. Colafrancesco S., Perricone C., Shoenfeld Y. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants and Sjögren's Syndrome. *Isr Med Assoc J.* 2016; 18(3-4): 150-3.