

Фатальный некротизирующий гранулематозный васкулит после бариатрической операции и двусторонней маммопластики

О. В. Благова, Д. Х. Айнетдинова, А. В. Недоступ, Н. А. Новикова, Е. А. Коган, Ю. В. Лернер, Л. В. Козловская, В. В. Рамеев, Н. А. Мухин

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Lethal necrotizing granulomatous vasculitis after bariatric surgery and bilateral mammoplasty

O.V. Blagova, D.Kh. Aynetdinova, A.V. Nedostup, N.A. Novikova, Ye.A. Kogan, Yu.V. Lerner, L.V. Kozlovskaya, V.V. Rameyev, N.A. Mukhin

The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель излагаемого наблюдения. Рассмотреть атипичную форму системного аутоиммунного заболевания, связанную с весьма агрессивными медицинскими вмешательствами в иммунный статус, проводимыми не только по жизненным показаниям, но и с косметологическими целями.

Основные положения. Представлено описание пациентки 32 лет с длительной (в течение 2 лет) упорной фебрильной лихорадкой неправильного типа, поражением почек (тубулоинтерстициальный нефрит с некрозом сосочков), кожи по типу геморрагического васкулита, лимфоузлов средостения. Повторные обследования с целью исключения инфекционных причин давали отрицательный результат, антибиотики оказывали временный положительный эффект в дебюте заболевания.

За 5 лет до появления симптомов в связи с ожирением (масса тела 130 кг, ИМТ 43,4 кг/м²) была выполнена операция — продольная резекция желудка с билиопанкреатическим шунтированием, холецистэктомией, аппендэктомией, после чего в течение года пациентка потеряла в весе 55 кг; развился тяже-

The aim of case presentation. To present a typical case of systemic autoimmune disease related to extremely aggressive medical alterations of the immune status which were carried out not only for life-saving indications, but for cosmetic reasons as well.

Summary. The patient (32-year-old female) had a history of persistent irregular febrile fever for two years, renal disease (tubulointerstitial nephritis with papillary necrosis), hemorrhagic vasculitis-like skin involvement and mediastinal lymphadenopathy. Patient underwent multiple investigations aimed for ruling out infectious causes of the disease that yielded negative result, repetitive courses of antibiotics provided transient positive effect at onset of disease.

Five years before the origin of symptoms patients underwent sleeve gastrectomy with biliopancreatic shunting for obesity (body weight — 130 kg, BMI — 43.4 kg/m²), cholecystectomy and appendectomy. After that within a year patient lost 55 kg of body weight and developed severe symptoms of malabsorption. In 1.5 years after the fever onset bilateral mammoplasty with silicone implants was carried following which the fever became

Благова Ольга Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 1 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: blagovao@mail.ru; 119992, Москва, Большая Пироговская ул., д. 6

Blagova Olga V. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases, faculty course No 1. The First Sechenov Moscow State Medical University. Contact information: blagovao@mail.ru; 119992, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya Str., 6.

Поступила: 15.06.2016 / Received: 15.06.2016

лый симптом мальабсорбции. Через 1,5 года после появления лихорадки проведена двусторонняя маммопластика силиконовыми протезами, после чего лихорадка стала носить постоянный характер. При трансторакальной биопсии узлов средостения выявлена картина ANCA-негативного некротизирующего гранулематозного васкулита мелких артерий по типу Вегенера (ПЦР на микобактерии и реакция Циля–Нильсена отрицательные).

Несмотря на терапию кортикостероидами и циклофосфаном, заболевание прогрессировало (развилось очаговое поражение легких) и больная погибла от кровоизлияния в ствол головного мозга. При аутопсии выявлены симптомы васкулита в головном мозге, коже, лимфоузлах средостения, легких, а также явления хронического воспаления, атрофия долек молочных желез, эмболизация по лимфатическим сосудам вещества импланта, язвенно-некротический энтерит отключенной тонкой кишки, выраженное ожирение печени в рамках хронической витаминной недостаточности.

Заключение. С высокой вероятностью можно предполагать связь атипично протекавшего некротизирующего васкулита с ранее не описанной клинической картиной, с перенесенной бариатрической операцией и длительно существующим синдромом мальабсорбции; дополнительным разрешающим фактором стала имплантация силиконовых протезов с адьювант-ассоциированными иммунными реакциями. Недостаточный эффект иммуносупрессивной терапии заставляет предполагать роль аутовоспаления в развитии болезни. Отбор пациентов на бариатрические и косметологические операции должен быть более тщательным и проводиться с учетом общего и иммунного статуса организма.

Ключевые слова: гранулематозный васкулит, продольная резекция желудка, билиопанкреатическое шунтирование.

constant. At transthoracic biopsy of mediastinal lymph nodes demonstrated the pattern of Wegener-type ANCA-negative necrotizing granulomatous vasculitis of small arteries (PCR for mycobacteria and acid fast stain were negative).

Despite provided corticosteroid and cyclophosphan treatment, the disease progressed (focal affection of the lungs) and the patient died of brain stem hemorrhage. Autopsy revealed the signs of vasculitis with involvement of the brain, skin, mediastinal lymphnodes, lungs, as well as the signs of chronic inflammation, atrophy of breast gland lobules, embolization of the focal lymphatics by the implant substance, ulceronecrotic enteritis of defunctioning bowel, severe liver steatosis with the chronic vitamin deficiency.

Conclusion. The relation of atypical necrotizing vasculitis with yet undescribed clinical presentation with previous bariatric surgery and long-standing malabsorption is highly probable; application of silicone implants with adjuvant-associated immune response were additional resolving factors. Incomplete effect of immunosuppressive therapy indicates the dominant role of autoinflammation in the course of disease. Selection of patients for bariatric and cosmetic surgery should be more careful and involve estimation of the general and immune status of the body.

Key words: granulomatous vasculitis, sleeve gastrectomy, biliopancreatic shunting.

Для цитирования: Благова О. В., Айнетдинова Д. Х., Недоступ А. В., Новикова Н. А., Коган Е. А., Лернер Ю. В., Козловская Л. В., Рамеев В. В., Мухин Н. А. Фатальный некротизирующий гранулематозный васкулит после бариатрической операции и двусторонней маммопластики. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):79-92 DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-79-82

For citation: Blagova O.V., Aynetdinova D.Kh., Nedostup A.V., Novikova N.A., Kogan Ye.A., Lerner Yu.V., Kozlovskaya L.V., Rameyev V.V., Mukhin N.A. Lethal necrotizing granulomatous vasculitis after bariatric surgery and bilateral mammoplasty. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):79-92 (In Russ.)

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-79-82

Несмотря на значительный прогресс в изучении этиологии и патогенеза системных васкулитов и разработке методов их лечения, современная клиника внутренних болезней представляет случаи, которые совершенно не укладываются в существующие классификации и отличаются устойчивостью к активной терапии. Одной из важных причин подобного патоморфоза, наряду с генетической несостоятельностью системы иммунитета, следует считать весьма агрессивные медицинские вмешательства в иммунный статус, проводимые не только по жизненным показаниям, но и с косметологическими целями.

Представляем клиническое наблюдение молодой пациентки, поступившей в *Факультетскую терапевтическую клинику (ФТК)* им. В. Н. Виноградова с диагнозом «лихорадка неясного генеза», причина которой оставалась нераспознанной на протяжении двух лет. Результаты прижизненной биопсии не дали однозначного ответа на вопрос о нозологической природе болезни, связь которой с перенесенными *билиопанкреатическим шунтированием (БПШ)* и маммопластикой представляется несомненной и определяющей.

Больная Ш. 32 лет впервые поступила в ФТК 09.11.2015 г. с жалобами на подъемы темпера-

туры тела неправильного типа (несколько дней подряд с перерывами до 5 дней), максимально до 40 °С, сопровождающиеся общей и мышечной слабостью, одышкой, головокружением, ознобом, постепенно купирующиеся нимесулидом с появлением обильного пота, на учащенной сердцебиение, отеки нижних конечностей, нарастающие к вечеру, высыпания на коже с элементами сухости и шелушения, потерю в весе до 10 кг за последние полгода.

Из анамнеза жизни: у матери 57 лет в 2010 г. выполнено БПШ с целью снижения массы тела; в 2009 г. аналогичная операция проведена бабушке по матери (развилась стойкая диарея); отец 59 лет страдает ишемической болезнью сердца; братьев, сестер, детей нет. Родилась в 1982 г. в Чите, живет и работает в Москве (менеджер). Вредных привычек нет. Соблюдает диету с ограничением жиров и углеводов. В анамнезе три аборта, дисфункция яичников (последняя менструация в августе 2015, гинекологом патологии не выявлено), миопия (склеропластика в 1993 г., лазерная коррекция в 2003 г.).

Анамнез заболевания: прибавку массы тела до 122 кг (ИМТ 41,2 кг/м²) связывает с однократной инъекцией бетаметазона по поводу афтозного стоматита; 04.08.2010 г. проведены продольная резекция желудка с БПШ, холецистэктомия, аппендэктомия, после чего похудела на 55 кг; принимала препараты железа, кальция, поливитамины. К декабрю 2010 г. отмечено развитие диареи до 10 раз в сутки; в течение 2 месяцев получала панкреатические ферменты, пробиотики, мебеверин, фуразолидон — без эффекта. В мае 2011 г. госпитализирована в гастроэнтерологический стационар в связи с учащением диареи до 15 раз в сутки, отеками. Уровень альбумина составлял 24 г/л, калия — 3,2 ммоль/л, гемоглобина — 112 г/л.

При рентгенографии с барием выявлены последствия хирургического вмешательства — признаки спаечного процесса. Диагностированы синдром короткой тонкой кишки, мальабсорбция 3-й степени; рекомендовано проведение реконструктивной операции на кишечнике, от которой пациентка категорически отказалась. Проводилась терапия энтеросгелем, панкреатическими ферментами, порошками белой глины, эссенциальными фосфолипидами, витамином В₁₂, фолиевой кислотой, аминостериллом с некоторым улучшением. Состояние на фоне лечения оставалось удовлетворительным в течение 3 лет.

С 07.01.2014 г. отметила внезапное повышение температуры тела до 40 °С, сопровождавшееся герпетической сыпью на лице. Амбулаторно обследовалась у инфекциониста, гематолога, ревматолога, эндокринолога. Выполнена компьютерная томография (КТ) легких: согласно протоколу изменений в легких и средостении не

выявлено. Подъемы температуры сохранялись на протяжении месяца, эффект антибиотиков (4 курса) был нестойким. В конце января 2014 г. была госпитализирована в инфекционное отделение. Исключены ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С, сальмонеллез, малярия; при посеве крови роста не обнаружено; макрогематурия расценена как проявление интерстициального нефрита. После выписки подъемы температуры до фебрильных цифр рецидивировали. В мае 2014 г. при КТ органов брюшной полости и почек патологии не выявлено. В июле того же года обследована в урологическом отделении: в анализе мочи белок 9,25%, лейкоциты 10–25 в поле зрения (п/зр.), эритроциты — сплошь в п/зр.; при уретеропиелоскопии отмечено вытекание крови из правого мочеточника с развитием тампонады мочевого пузыря; при биопсии слизистой оболочки чашечно-лоханочной системы справа — гладкомышечная ткань с признаками воспаления.

Подъемов температуры тела в этот период практически не было. В сентябре 2014 г. находилась на лечении в клинике им. Е. М. Тареева: выраженных воспалительных изменений в крови не было, в моче белок 0,09%, эритроциты 5–7 в п/зр.; протеинурия 0,11 г/л. С учетом снижения удельного веса мочи состояние расценено как тубулоинтерстициальный лекарственный нефрит с возможным некрозом сосочков почки справа (в анамнезе). В дальнейшем отмечались подъемы температуры тела 1–2 раза в месяц до 39 °С, в декабре 2014 г. вновь госпитализирована в стационар, консультирована нефрологом — было сделано заключение об отсутствии данных за пиелонефрит; выполнение биопсии почки признано нецелесообразным.

С того времени до июня 2015 г. сохранялось нормальное самочувствие, температура не повышалась, гематурии не было. 03.05. этого же года одновременно проведены пластика грыжи белой линии живота и имплантация силиконовых протезов в обе молочные железы; документы не представлены. С 06.06 вновь отметила лихорадку до 39 °С, госпитализирована в городскую больницу. В анализах крови СОЭ 24 мм/ч, лейкоциты 17×10⁹/л, тромбоциты 837×10⁹/л, *C-реактивный белок* (СРБ) 59,15 мг/л; микрогематурия до 70 п/зр.; при посеве мочи рост *E. coli* 10³. В стерильном пунктате данных за гемобластоз не получено, при КТ забрюшинного пространства патологии не определялось.

Через 4 дня после выписки с лихорадкой поступила в инфекционную больницу, где исключены малярия, сальмонеллез, гельминтозы, шигеллез, иерсиниоз, бруцеллез, боррелиоз, псевдотуберкулез, хламидиоз, микоплазмоз, лептоспироз, листериоз, инфекция цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна–Барра. Сохранялись воспалительные изменения в крови (СРБ 192 мг/л, СОЭ

40 мм/ч, тромбоциты 625×10^9 /л). Проводилась терапия ципрофлоксацином, цефотаксимом, а также преднизолоном по 60 мг внутривенно струйно № 7 и диклофенаком с хорошим эффектом (нормализация температуры тела, улучшение общего самочувствия). Заподозрено системное иммунное заболевание, однократно выявлен *антинуклеарный фактор* (АНФ) в титре 1:320. Дважды консультирована ревматологом: высказывалось предположение о наличии системного васкулита (синдром Гудпасчера?), его связи с имплантацией стентов в кишку и силиконовых протезов. Все последующее время сохранялись подъемы температуры тела до 39–40 °С с выраженной общей слабостью; потеряла в весе до 10 кг, стала отмечать затруднения при вставании из положения лежа и сидя.

В октябре 2015 г. осмотрена фтизиатром, данных за активный туберкулез легких нет. В анализах крови: анемия (Hb 86 г/л, *цветовой показатель*, ЦП, 0,87), антистрептолизин О 284,68 ед./мл, С3-фрагмент комплемента 0,63 г/л (0,9–1,18). Консультирована гематологом: изменения в костном мозге расценены как реактивные. С середины октября отметила появление мелкоочечной сыпи на коже обеих голеней. Обратилась в ФТК, 09.11 госпитализирована в отделение кардиологии.

При осмотре: состояние средней тяжести. Рост 173 см, масса тела 63 кг. ИМТ 21,05 кг/м². Выраженная бледность кожных покровов. Кушингоидные изменения лица. Атрофия скелетных мышц, снижение силы в них. Пастозность нижних конечностей. Геморрагическая сыпь на коже голеней и стоп, предплечий. Лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, число дыханий 17 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений 120 ударов в минуту, АД 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень +1 см, край ровный, заостренный, безболезненность при пальпации, селезенка не увеличена.

В анализах крови сохранялись анемия (Hb 93 г/л, эритроциты $3,12 \times 10^{12}$ /л, ЦП 0,87), умеренные общевоспалительные изменения (лейкоциты $12,5 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 74,1%, лимфоциты 17,3%, моноциты 5,8%, эозинофилы 0,8%, базофилы 0,3%, тромбоциты 456×10^9 /л, СОЭ 8 мм/ч), выраженная диспротеинемия (альбумин 37,9%, глобулины — $\alpha 1$ 9,5%, $\alpha 2$ 11,0%, β 9,4%, γ 32,3%); отмечены снижение уровней альбумина — 28 г/л при поступлении и общего белка — 50,9 г/л, липидов — холестерин 1,50 ммоль/л, *липопротеины высокой плотности* (ЛПВП) 0,66 ммоль/л, *липопротеины низкой плотности* (ЛПНП) 0,11 ммоль/л, *липопротеины очень низкой плотности* (ЛПОНП) 0,73 ммоль/л), изменение показателей свертывающей системы —

протромбиновый индекс (ПИ) 21–42%, активированное частичное *протромбиновое время* (АЧТВ) 1,57–1,41 ед., глюкозы (3,5 мг/дл); на нижней границе нормы оставался уровень железа (13,4 мкмоль/л). В остальном без существенных отклонений: креатинин 0,57 мг/дл, общий билирубин 18,5 мкмоль/л, *аспартатаминотрансфераза* (АсАТ) 41 ЕД/л, *аланинаминотрансфераза* (АлАТ) 45 ЕД/л, *гамма-глутамилтранспептидаза* (γ -ГТП) 69 ЕД/л, щелочная фосфатаза 420 ЕД/л.

Не выявлено изменений уровня гормонов щитовидной железы, а также кортизола (361 нмоль/л) и альдостерона (189 пг/мл). Не отмечено иммунной активности: ревматоидный фактор, АНФ, антитела ЕНА-профиля (SS-A, SS-B, Sm, RNP/Sm, Scl-70, Jo-1), антистрептолизин-О отрицательные, антитела к двуспиральной ДНК, кардиолипину в пределах нормы. Анализ на антитела к цитоплазме нейтрофилов выполнен дважды: сANCA 3,16 и 0,26 ед./мл (норма 0–5), рANCA 1,31 и 0,25 ед./мл (норма 0–5). При 3-кратном посеве крови, проведенном на высоте фебрильной лихорадки в отсутствие антибиотикотерапии, роста не получено.

В анализе мочи pH 7,5, прозрачность неполная; удельный вес 1,010; белка, сахара, ацетона не найдено; лейкоциты 4–6 в п/зр., эритроцитов нет. В анализе по Нечипоренко (средняя порция) лейкоцитов 1250/мл, эритроцитов 500/мл. При посеве мочи получен рост *E. coli* 10^5 .

С самого начала, с учетом сочетания длительной фебрильной лихорадки неправильного типа, общей и мышечной слабости, появлением геморрагической сыпи, отсутствием данных о наличии инфекции, хорошим эффектом от короткого курса внутривенных вливаний преднизолона в анамнезе, наиболее вероятным представлялся диагноз системного васкулита неуточненного характера (не ассоциированного с наличием ANCA). Несмотря на сочетание гематурии в анамнезе и недавно возникшей геморрагической сыпи, данных за пурпуру Шенлейна–Геноха было недостаточно. На момент госпитализации отсутствовали признаки поражения почек, других органов, что существенно снижало вероятность «больших» системных васкулитов.

Отсутствие изменений сердца по данным трансторакальной и *чреспищеводной ЭхоКГ* позволило исключить инфекционный эндокардит. На ЭКГ и при ее суточном мониторировании по Холтеру отмечена лишь синусовая тахикардия. В связи с возможностью малосимптомного течения васкулитов крупных артерий (в частности, аортоартериита) была выполнена *мультиспиральная компьютерная томография* (МСКТ) — рис. 1: изменений в сосудах не найдено, однако в заднем и верхнем средостении выявлены массы с нечеткими контурами, распространяющиеся

вокруг трахеи и главных бронхов (больше справа с сужением среднедолевого бронха), слабо накапливающие контрастный препарат, с мелкими артериальными сосудами в толще; в верхнем средостении визуализируются лимфоузлы размерами до 23 мм с нечеткими контурами (при рентгенографии отмечалось лишь расширение корней легких). Изменения расценены специалистами по КТ как проявление лимфомы средостения.

Наличие лимфомы представлялось вполне вероятным, хотя этому диагнозу несколько противоречили давность лихорадки, периоды спонтанного улучшения, отсутствие изменений при КТ грудной клетки от января 2014 г. Для оценки распространенности процесса были выполнены УЗИ лимфатических узлов шеи (крупных узлов нет), органов брюшной полости, позднее — МСКТ органов брюшной полости (отмечены лишь при-

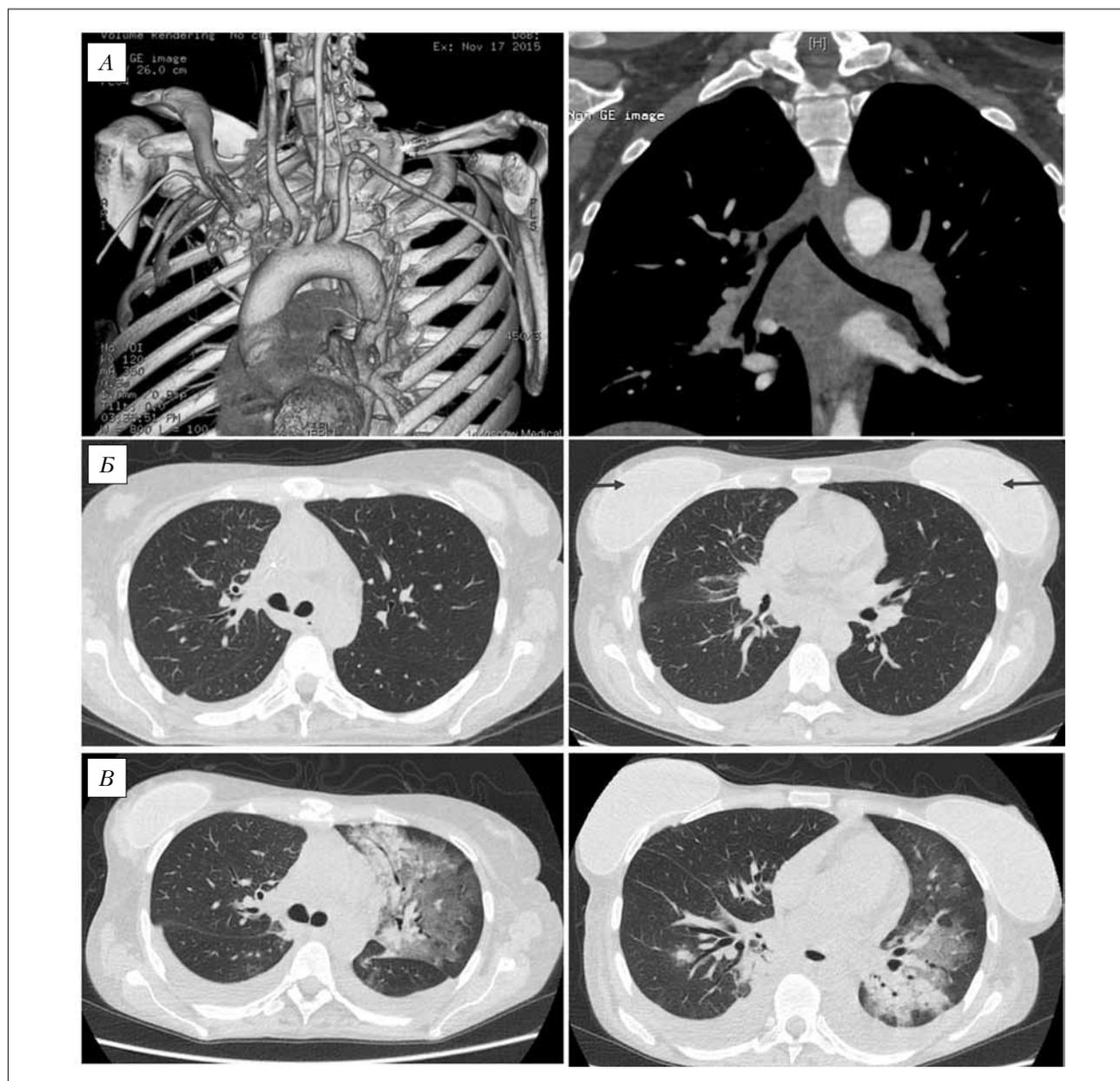


Рис. 1. Компьютерные томограммы органов грудной клетки больной Ш. в динамике.

А — МСКТ сердца, аорты и ее ветвей при поступлении в клинику (отсутствие стенозов сосудов; внутригрудная лимфоаденопатия); Б — МСКТ легких от 21.12.2015 г. (стрелками обозначены силиконовые протезы молочных желез без признаков нарушения целостности); В — МСКТ легких от 27.01.2016 г. Пояснения в тексте

Fig. 1. Dynamic series of chest computer tomograms, patient Sh. A — MSCT of the heart, aorta and its major branches at presentation (absence of vascular stenosis; intrathoracic lymphadenopathy); B — MSCT of the lungs, December 12, 2015 (arrows indicate silicone implants of the breast glands showing no signs of integrity compromise); C — MSCT of the lungs, January 27, 2016 (see the text for explanations).

знаки жировой дистрофии печени; лимфоузлы и селезенка не увеличены). При эзофагогастро-дуоденоскопии выявлены последствия операции без изменений слизистых, формирующийся полип культи желудка.

За время пребывания в отделении у больной сохранялись периоды ежедневных подъемов температуры до 38,5–40 °С, которые сопровождались гипотонией, тахикардией и слабостью, чередовались с периодами «затишья» (на 5–7 дней). Антибактериальная терапия не назначалась. Наблюдалось распространение сыпи (геморрагической, с выраженным дистрофическим компонентом, образованием кровотокающих трещин) по всему телу с максимальной выраженностью на задней поверхности бедер и ягодицах. Снижение уровня альбумина (до 19 г/л) сопровождалось нарастанием отеков ног, лица, подкожной клетчатки.

Консультирована нутрициологом: к постоянной терапии аевитом, сорбифером, кальцием-Д3-никомед, вливаниям 100 мл 20% раствора альбумина рекомендовано добавить специализированные питательные смеси (нутриен), инфузии 5% глюкозы с комплексом водо- и жирорастворимых витаминов (церневит). Ситуационно назначался нимесулид, проводилась терапия пантопразолом 40 мг/сутки, ивабрадином 7,5 мг.

По рекомендации торакального хирурга проведена **бронхоскопия**: выявлено сужение на ¾ просвета среднедолевого бронха и устья в S5 справа за счет выбухания верхнемедиальной стенки, обусловленного давлением извне. При аспирационной биопсии из места выбухания лимфоидных элементов не обнаружено. На фоне некоторой стабилизации в состоянии больной 08.12 выполнена **тораковидеоскопическая биопсия**: из переднего средостения удалены два увеличенных лимфатических узла паракаваальной группы. При срочном и плановом морфологическом исследовании выявлена картина неспецифического некротического лимфаденита, данных за лимфому не получено.

Результаты консультации гематологов: в срезах фиброзно-жировой ткани наличие крупноочагового инфильтрата из мелких лимфоидных, плазматических клеток, гистиоцитов, единичных гигантских многоядерных клеток Пирогова–Лангханса. Перифокально выраженная фиброгистиоцитарная пролиферация. В центре инфильтрата участок некроза с нейтрофильным детритом. Данных за лимфому не обнаружено, картина гранулематозного воспаления (туберкулез? атипичные микобактерии?).

При повторной консультации на кафедре патологической анатомии отмечены (рис. 2) разрастания расположенной среди жировой клетчатки гранулематозной ткани полиморфно-клеточного строения (описаны те же виды клеток,

что и в заключении гематологов), с фиброзными септами и сосудами; имеются очаги «географического некроза» с ядерной пылью. В артериях и артериолах фибриноидные очаги некроза стенок, содержащие ядерную пыль, с периваскулярной лимфогистиоцитарной и плазмоклеточной инфильтрацией с примесью лейкоцитов. Сделано заключение о наличии гранулематозного деструктивно-продуктивного васкулита по типу гранулематоза Вегенера (поражение лимфоузлов для него не характерно).

Для исключения микобактериозов препараты направлены также в фтизиатрическое учреждение: дано сходное описание морфологической картины (в том числе преобладание эозинофилов среди лейкоцитов), не найдено признаков организации очагов некроза и гранул (окраска по Ван Гизону), кислотоустойчивых бактерий (по Цилю–Нильсену, результатам ПЦР на ДНК микобактерий), структур гриба (ШИК-реакция). Картина гранулематозно-некротического воспаления с явлениями продуктивного гранулематозного васкулита, может соответствовать системному васкулиту (гранулематоз Вегенера?).

Таким образом, заключения трех морфологов совпали и требовали, в первую очередь, рассмотрения диагноза гранулематоза Вегенера. Несмотря на наличие у больной длительной фебрильной лихорадки, системного характера поражения, тубулоинтерстициального нефрита в анамнезе, этому диагнозу явно противоречили дважды отрицательный тест на ANCA до начала иммуносупрессивной терапии, относительно благоприятное течение заболевания без лечения, отсутствие поражения ЛОР-органов (осмотрена ЛОР-врачом), поражение внутригрудных лимфоузлов при интактных легких, смешанный характер сыпи (следствие не только васкулита, но и гиповитаминоза).

Сочетание нетипичной для известных «больших» системных васкулитов клинической картины и ярких морфологических признаков некротизирующего гранулематозного васкулита (несомненного субстрата болезни) заставило нас искать уникальные особенности заболевания и предположить его связь с двумя перенесенными больной операциями — БПШ и двусторонней маммопластикой силиконовыми протезами. БПШ с отключением части тонкой кишки рассматривалось нами как основа для формирования извращенного иммунного ответа, тогда как имплантация протезов привела к явной эскалации заболевания с развитием устойчивой до полугода лихорадки.

На консилиуме в клинике им. Е. М. Тареева **основной диагноз** был сформулирован как системный гранулематозный некротический адьювант-ассоциированный васкулит по типу Вегенера с поражением кожи, лимфоузлов разных групп,

мышц, почек и иммунологическими изменениями (однократное выявление АНФ в титре 1:320).

С учетом повышенного риска лимфомы при сохранении адьювантов была выполнена **позитронно-эмиссионная томография**: отмечено диффузно повышенное накопление препарата в клетчатке средостения без четких контуров, воспалительного характера, физиологическое — в почках, мочевом пузыре, по ходу ЖКТ. Данных о наличии активной специфической ткани не получено. По результатам **УЗИ молочных желез** вокруг имплантов лоцируется тонкая полоска жидкости (до 7–8 мм по латеральным краям), в обеих молочных железах определяется неоднородность ткани по типу небольших участков липонекроза (липогранулем). Консультирована **пластическим хирургом**: очаги липонекроза могут быть обусловлены основным заболеванием, показаний к экстренному удалению протезов нет. С учетом связи прогрессирования болезни с маммопластикой было настоятельно предложено удаление имплантов, от которого пациентка отказалась.

В связи с тяжестью состояния с 26.12.2015 г. была начата терапия преднизолоном 90 мг внутривенно струйно с последующим переходом (с 30.12.2015) на прием 30 мг *per os*; предполагалась необходимость дальнейшего титрования дозы. Появление жидкости в плевральных полостях, перикарде, малом тазу рассматривалось как возможное следствие торакоскопии, гипоальбуминемии, не исключалось и прогрессирование основного заболевания. В течение 9 дней лихорадки не было, улучшилось общее самочувствие, однако 3 и 6 января 2016 г. дома отмечены типичные подъемы температуры тела до 38–39 °С, с 08.01 — появление свежих высыпаний на коже рук, а также учащение стула до 2–3 раз в сутки, интенсивная боль в области правого тазобедренного сустава; 12.01 повторно госпитализирована в ФТК.

При рентгенографии легких и тазобедренных суставов свежих изменений не выявлено, уменьшилась воспалительная активность крови (лейкоциты $10,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты 320×10^9 /л, СОЭ 4 мм/ч, γ -глобулин 24,3%, фибриноген 1,66 г/л); уровень альбумина составил 23,7 г/л, гемоглобина 116 г/л. Эффект стероидов расценен как недостаточный, доза увеличена до 40 мг/сутки, 18–20.01 проведена пульс-терапия преднизолоном 500 мг 3 раза и циклофосфаном 500 мг. В связи с учащением диареи и повышением уровня кальпротектина (271 мкг/г при норме до 50) заподозрено развитие энтерита отключенной кишки; при рентгенографии выявлены признаки раздражения, расширения петель тонкой кишки, к лечению добавлены месалазин 1000 мг/сутки, порошки с белой глиной. Продолжена терапия пантопрозолом; кре-

оном, аминостерилем, аевитом, 20% раствором альбумина, церневитом.

С 23.01.2016 г. отмечено возобновление лихорадки до 39 °С с минимальными катаральными явлениями, дополнительно назначен цефтазидим 2,0 г/сутки. При рентгенографии от 26.01 впервые обнаружены очаги в легких, при **МСКТ от 27.01.2016 г.** (см. рис. 1): выявлены небольшое уменьшение размеров лимфоузлов; ателектаз 4-го сегмента практически расправился. В верхних долях обоих легких, больше слева, определяются участки повышения плотности по типу «матового стекла» высокой плотности; в нижней доле левого легкого — зона консолидации и неоднородной инфильтрации легочной ткани; в плевральных полостях — жидкость с толщиной слоя до 45 мм. Эти изменения расценены рентгенологами как проявления основного заболевания, на этом фоне не исключались воспалительные изменения в нижней доле слева.

К вечеру того же дня появилась одышка, наблюдалось снижение SatO_2 до 85%, которое компенсировано оксигенотерапией. Под утро 28.01 у больной была зарегистрирована потеря сознания, сопровождавшаяся непроизвольными мочеиспусканием и дефекацией. Осмотрена неврологом: отмечена дезориентация, менингеальных и очаговых изменений нет. Не исключались генерализованный судорожный припадок, **острое нарушение мозгового кровообращения** (ОНМК); при КТ (28.01) данных за геморрагический инсульт не получено, больная переведена в отделение реанимации.

В связи с десатурацией (SatO_2 75%) начата неинвазивная вентиляция легких (SatO_2 97%); температура тела оставалась нормальной, показатели гемодинамики стабильны; сохранялась дезориентация с временными просветлениями. Выявлено повышение уровня пресепсина до 2516 пг/мл (в норме менее 200–300), что не позволяло исключить септический характер очагов в легких. Продолжена базисная терапия (преднизолон внутривенно 180 мг/сутки) в сочетании с массивной антибактериальной (ванкомицин, ципрофлоксацин, меронем), противогрибковой (флуконазол), противопневмоцистной (бисептол) и противовирусной (ганцикловир) терапией, назначены инфузии альбумина, никотиновой кислоты, комплекса витаминов, парентеральное питание.

Однако в динамике убедительных данных за сепсис получено не было: при посевах крови и мочи роста микрофлоры нет, при исследовании спинномозгового пунктата (от 30.01) отклонений от нормы не выявлено, уровень пресепсина не нарастал (2157 пг/мл); методом ПЦР РНК *Influenza virus A, B, A/H1N1* в мазке из зева не обнаружено. При осмотре неврологом 30.01.2016 выявлена правосторонняя очаговая симптоматика (асимметрия рефлексов, положительный реф-

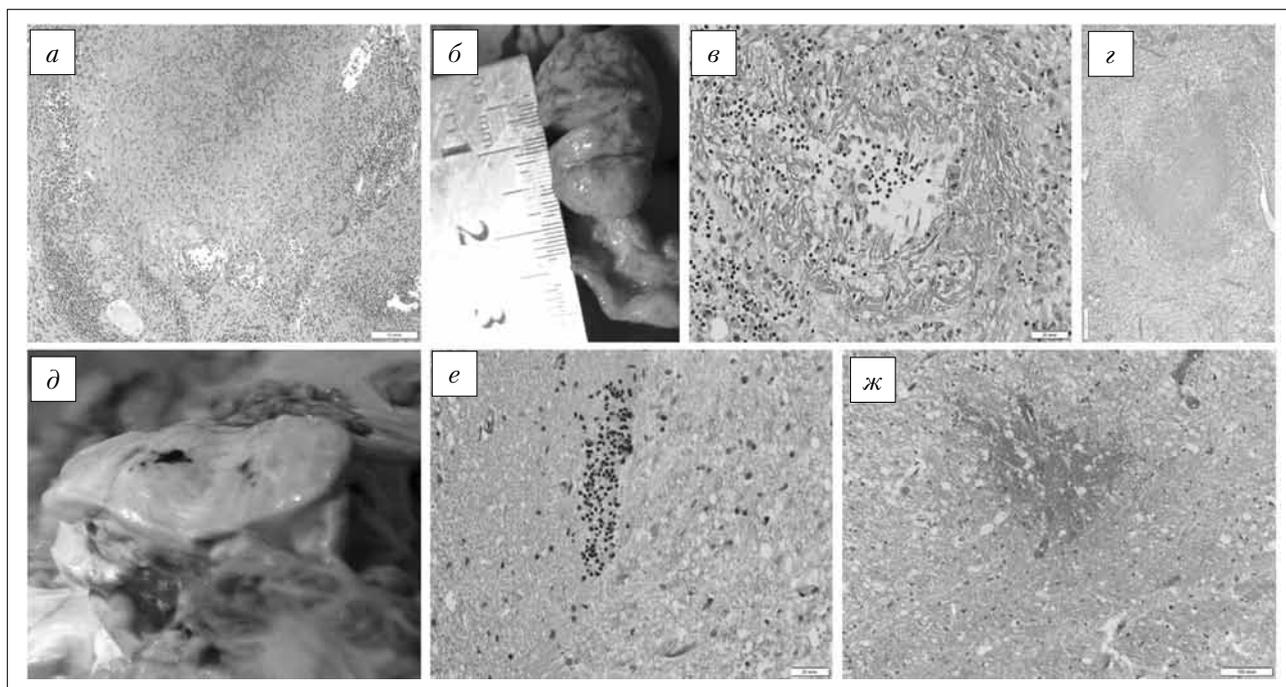


Рис. 2. Прижизненная биопсия лимфатических узлов средостения (а) и посмертное морфологическое исследование у больной Ш. (б–ж)

а — интраоперационная биопсия лимфатических узлов средостения с деструктивно-продуктивным васкулитом и гигантоклеточной реакцией в гранулематозной ткани; б — лимфатические узлы заднего средостения, увеличенные до 2,0 см в диаметре, плотной консистенции, желтовато-белого цвета; в — деструктивно-продуктивный васкулит сосудов средостения; г — участок некроза ткани селезенки; д — кровоизлияние в ствол головного мозга в область ромбовидной ямки; е — в ткани головного мозга признаки продуктивно-васкулита, перичеселлюлярный отек; ж — фрагмент кровоизлияния в ткань головного мозга

Fig. 2. Biopsy of mediastinal lymph nodes (a) and postmortem histology of the patient Sh. (b–g).

а — surgical biopsy of mediastinal lymph nodes demonstrating destructive and productive vasculitis with giant-cell response in granulomatous tissue; б — enlarged retromediastinal lymph nodes up to 2,0 cm in size, high density, yellow-white color; в — destructive and productive vasculitis of mediastinal blood vessels; д — focus of spleen necrosis; е — brain stem hemorrhage in the area of rhomboid fossa; ф — signs of productive vasculitis in the brain tissue with pericellular edema; г — brain tissue hemorrhage, fragment.

лекс Бабинского). КТ/МРТ не проводились из-за тяжести состояния больной, которое прогрессивно ухудшалось — с 31.01 зарегистрирована атоническая кома. В связи с развитием респираторного алкалоза больная переведена на искусственную вентиляцию легких. С этого же дня возобновилась лихорадка до 40–41 °С, которая ничем не купировалась и носила центральный характер. При рентгенографии от 02.02.2016 г. выявлена диффузная инфильтрация легочной ткани за исключением периферических отделов (респираторный дистресс-синдром).

Тем не менее, гипоксия и метаболические расстройства были компенсированы (SatO₂ 97–98%), причина глубокой комы оставалась не до конца ясной. При электроэнцефалографии (03.02.2016) выявлены грубые общемозговые изменения, которые могут наблюдаться при любом виде комы. Признаков смерти мозга, четких очаговых изменений не было. В анализах крови с 02.02 нарастали тромбоцитопения (50–80 тыс.), анемия (Hb 70–80 г/л), что требовало повторных переливаний эритроцитной массы и тромбоконцентрата,

а также повышался уровень креатинина (1,43 мг/дл) и печеночных ферментов (АсАТ 161 ЕД/л, АлАТ 65 ЕД/л). Проводилась инфузия кардиотоников в нарастающих дозах. Утром 05.02 отмечено быстрое развитие асистолии, проводившиеся реанимационные мероприятия эффекта не имели.

В качестве **конкурирующих заболеваний** нами рассматривались: 1) системный некротизирующий васкулит с гранулематозом (по типу Вегенера), адьювант-индуцированный, с поражением кожи (геморрагически-дистрофический дерматит, алопеция), мышц, суставов, лимфоузлов различных групп, преимущественно верхнего, переднего и заднего средостения, легких, головного мозга, почек (тубулоинтерстициальный нефрит с папиллярным некрозом справа), иммунологическими нарушениями (АНФ в титре 1:320 однократно), леченный кортикостероидами и цитостатиками. 2) синдром короткой тонкой кишки после продольной резекции желудка с билиопанкреатическим отведением и отключением части тонкой кишки по поводу морбидного ожирения от 04.08.2010 г. Основным фатальным

осложнением мы считали ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии от 28.01.2016 г., однако присоединение сепсиса до конца не исключалось. К хроническим осложнениям отнесены поливитаминовая недостаточность, мальабсорбция.

При **аутопсии** в молочных железах силиконовые импланты с фиброзом; скопления жидкости вокруг них, и нарушения их целостности не обнаружено. В препаратах молочных желез визуализируются поля склероза, признаки невыраженного хронического воспаления. Атрофия долек; в эпителии протоков также явления атрофии. Видны участки фрагментов капсулы импланта, отмечается эмболизация вещества последнего по лимфатическим сосудам. В головном мозге признаки выраженного отека, в области ромбовидной ямки — кровоизлияние (см. рис. 2 д).

В обеих плевральных полостях 6 л прозрачной желтоватой жидкости; гнойных очагов не найдено. Консистенция легких напоминает резиноподобную. На висцеральной плевре с обеих сторон множественные сливающиеся между собой кровоизлияния. В области корней легких желтоватые участки плотноватой консистенции, диаметром до 0,5 см, носящие единичный характер. На разрезе ткань легких красноватого цвета с множественными геморрагиями, с поверхности разреза стекает обильное количество красноватой пенистой жидкости. Лимфатические узлы заднего средостения диаметром до 2,0 см, желтовато-белого цвета, плотной консистенции (см. рис. 2 б, в). При микроскопическом исследовании обнаружены признаки системного некротизирующего васкулита в лимфоузлах, сосудах средостения, легких, ткани головного мозга (с участками кровоизлияния, см. рис. 2 е, ж), коже; выявлены некрозы в ткани селезенки (см. рис. 2 з). Кроме этого, отмечены признаки респираторного дистресс-синдрома взрослых — скопление большого количества гомогенной эозинофильной жидкости в просветах альвеол и наличие гиалиновых мембран.

При вскрытии брюшной полости обнаружены следующие изменения в связи с операцией БПШ: желудок ушит по большой кривизне с формированием культи и применением металлических скоб размерами 15,0×4,0×3,0 см. Тонкая кишка разделена на алиментарную, билиопанкреатическую (200 см) и общую (80 см) петли. Листки брюшины тонкие, полупрозрачные, влажные. Свободной жидкости в брюшной полости не отмечается. Присутствуют единичные спайки по ходу тонкой кишки. Слизистая оболочка желудка сероватого цвета с единичными мелкими кровоизлияниями. В просвете желудка незначительное количество содержимого желтовато-серого цвета. На слизистой оболочке отключенной из пассажа пищи билиопанкреатической петли множественные мелкие кровоизлияния и эрозии, дно кото-

рых окрашено в черный цвет. Просвет общей петли заполнен желчью. Слизистая оболочка толстой кишки без патологических изменений.

Патологоанатомический диагноз был сформулирован следующим образом. Конкурирующие заболевания: 1. Системный некротизирующий васкулит с гранулематозом, адьювантиндуцированный, с поражением легких, кожи, головного мозга (очаги ишемии в продолговатом мозге и кровоизлияния в области ромбовидной ямки), суставов, лимфатических узлов средостения, леченный кортикостероидами и цитостатиками. *Фоновое заболевание*: двусторонняя маммопластика с имплантацией силиконовых протезов с эмболизацией по лимфатическим сосудам вещества импланта и развитием хронического продуктивного воспаления в ткани молочных желез (03.05.2015 г.).

2. Синдром короткой тонкой кишки после продольной резекции желудка с билиопанкреатическим отведением и отключением части тонкой кишки по поводу морбидного ожирения, холецистэктомии, аппендектомии (04.08.2010 г.). К *основным осложнениям* отнесены синдром мальабсорбции с белковой и поливитаминовой недостаточностью (клинически), выраженный стеатоз и септальный фиброз печени с тенденцией к формированию цирроза, респираторный дистресс-синдром взрослых, острая почечная недостаточность (некротический нефроз), ДВС-синдром, язвенно-некротический энтерит, отек головного мозга.

Таким образом, клинический и патологоанатомический диагнозы совпали, смерть пациентки наступила от кровоизлияния в ствол головного мозга.

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении в качестве морфологической основы длительно существующей фебрильной лихорадки был верифицирован не связанный с инфекциями (включая микобактериозы) некротизирующий гранулематозный васкулит с поражением мелких артерий. Материалом для прижизненной биопсии стали увеличенные лимфатические узлы средостения, посмертно васкулит выявлен также в легких, головном мозге и коже. Морфология в наибольшей степени соответствовала полиангиту с гранулематозом (Вегенера), однако клинических оснований для постановки этого диагноза (включая дважды отрицательный тест на ANCA), как и критериев «классических» ANCA-негативных васкулитов мелких артерий (пурпуры Шенлейна—Геноха, болезни Бехчета и пр.) не было.

Классификация системных васкулитов 2012 г. Chapel Hill включает и такие формы, как васкулит единственного органа, васкулит, ассоцииро-

ванных с определенным этиологическим фактором (применением гидралазина, HBV-, HCV-инфекцией и пр.) [1]. В нашем случае необходимо было, в первую очередь, думать о возможной патогенетической связи васкулита с перенесенными БПШ и позднее — маммопластикой.

Операция БПШ была предложена в 1976 г. для лечения некурабельного иными способами ожирения с ИМТ более 50 кг/м², в частности при синдроме Прадера—Вилли (врожденная утрата пищевого контроля) [2]. Модификация Hess—Marceau [3, 4], выполненная нашей больной, включает продольную резекцию желудка (и грелин-секретирующей зоны) с наложением скреп, сохранением пилородуоденального сфинктера и малой кривизны, холецистэктомии, дуоденоилеоанастомоз с «отключением» части тонкой кишки, отведением желчи и панкреатического сока в ее конечную часть и созданием алиментарной петли (40% длины тонкой кишки, из них 10% — общая петля).

Операция высокоэффективна в снижении и удержании веса (его средняя потеря через 2 года после нее составила 80% избыточного веса, спустя 8 лет эффект сохранялся на уровне 70% [3]), вместе с тем в качестве неизбежного последствия («цены») БПШ рассматривается пожизненное проведение заместительной терапии поливитаминами с макро- и микроэлементами, аевитом, препаратами кальция (1500–2000 мг/сутки) и железа (сульфат 325 мг/сутки). По меньшей мере у 4% оперированных возникает потребность в реконструктивной операции в связи с неконтролируемой диареей, дефицитом белка и избыточным снижением массы тела; вследствие этого авторы БПШ выполняют ее лишь пациентам с морбидным ожирением (средний вес у 440 больных составил 183 кг, у 41% из них ИМТ превышал 50 кг/м²) [3].

Российские хирурги, широко практикующие БПШ и выполнившие его у нашей больной, приводят сведения о пациентах, ИМТ у которых на момент операции был менее 40 кг/м² и даже не превышал норму (28 кг/м², [5]). Цена операции по данным сайта Центра эндохирургии и литотрипсии составляет 250 000–300 000 рублей, однако эта наиболее агрессивная методика привлекает пациентов результатом и возможностью избежать больших ограничений в еде. Среди осложнений преобладают грыжи и анемия, но у наблюдавшейся больной через 5 месяцев после БПШ развилась тяжелая диарея, а через 9 месяцев встал вопрос о выполнении реконструктивной операции на кишечнике как единственном методе лечения.

Развитие синдрома короткой тонкой кишки после БПШ закономерно (отключается более 25% ее длины), это один из главных механизмов снижения массы тела, особенно неблагоприятный при длине оставшейся части кишки менее 100–

60 см [6, 7]. Несмотря на процессы структурной и функциональной адаптации, которые начинаются сразу после операции, и активное лечение большой, достичь нормализации нутритивного статуса не удавалось, его нарушения особенно усугубились после развития васкулита и служили крайне отрицательным фоном для системной иммуносупрессивной терапии. В рамках гиповитаминоза сформировалось своеобразное поражение печени — выраженный стеатоз с умеренным цитолитическим синдромом, начальными признаками печеночной недостаточности (снижение ПИ, уровня липидов, стойкая гипоальбуминемия), с формирующимися фиброзными септами. Пеллагра практически не встречается в практике московских врачей, но клиническая картина в рассматриваемом случае в последние месяцы во многом ей соответствовала — диарея, дерматит, деменция, смерть («болезнь четырех D»), алопеция, слабость. Не имея возможности определить уровень витамина РР в крови, мы проводили терапию никотиновой кислотой и содержащими триптофан смесями.

Усугубление диареи в последний месяц могло расцениваться и как побочное действие цитостатика, однако 5-кратное повышение уровня кальпротектина свидетельствовало в пользу воспалительного поражения отключенной кишки вследствие поступления желчи и панкреатического сока в отделы кишки, лишенные пищи (что и подтвердила аутопсия). Показано, что содержание кальпротектина (маркёр активности нейтрофильных гранулоцитов и воспалительных заболеваний кишечника) повышается и после бариатрических операций, [8].

Менее ясно значение показателей пресепсина, которые соответствовали диагнозу «тяжелый сепсис», его высокий уровень был выявлен за неделю до смерти (ранее не определялся) и не нарастал. Отрицательные результаты посевов крови и отсутствие признаков сепсиса при аутопсии заставляют искать иное объяснение данному лабораторному феномену, специфичность которого в ранней диагностике сепсиса оценивается лишь в 81,4% [9]. Уровень пресепсина после бариатрических операций, при колитах и энтеритах не изучался, но как маркёр фагоцитоза он может реагировать и на активное (язвенно-некротическое) кишечное воспаление. Тем более в тех случаях, когда меняется бактериальный состав в просвете кишки.

Развитие синдрома избыточного бактериального роста является важнейшим следствием БПШ [6]: тонкая кишка заселяется микроорганизмами, преимущественно грамотрицательными, которые в норме обитают только в толстой кишке, что способствует их попаданию в печень и системный кровоток. Возможно, именно таков был пусковой фактор в развитии лихорадки на

фоне общего иммунодефицита (маркером которого явилась герпетическая инфекция), и именно с этим связана относительная эффективность антибиотиков в начале лихорадки. Но длительная терапия антибиотиками усиливает избыточный рост D-лактатпродуцирующих анаэробов и формирует порочный круг [10]. Нельзя исключить и роль металлических скоб в желудке в индукции иммунных реакций.

Аутоиммунные заболевания после бариатрических операций описаны в литературе. Прежде всего это касается своеобразного синдрома BADAS (bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome), который рассматривается как иммунный ответ на бактериальные пептидогликаны, проявляется кожным васкулитом с отложением иммунных депозитов в биоптатах, полиартритом, синдромом Рейно, слабостью, лихорадкой, криоглобулинемией, возникает, по некоторым данным, у 20% больных после илеоцекального шунтирования и лечится малыми дозами стероидов или метронидазолом [11–13]. Аналогичный синдром описан у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, что подтверждает его иммунный патогенез и связь с воздействием кишечных антигенов [14].

Имеются также описания: пурпury Шенлейна–Геноха, возникшей через 5 лет после БПШ, с лечебным эффектом от антибиотиков и стероидов [15]; бессимптомного на момент операции шунтирования желудка АНФ-позитивного некротизирующего васкулита кишечника по типу узелкового полиартрита, выявленного при исследовании червеобразного отростка и подтвержденного ангиографией [16]; системной красной волчанки и ревматоидного артрита, возникших у 4 больных через год после бариатрических операций [17].

Однако картина заболевания у нашей пациентки имеет серьезные отличия от каждого из этих описаний. Очевидное прогрессирование болезни (после полугодового периода без лихорадки) отмечено у нее через месяц после имплантации силиконовых протезов. Документы на протезы отсутствуют, визуально последние можно отнести к современному классу пористых протезов, которые считаются менее иммуногенными. Пластическими хирургами сообщается о низкой в целом частоте иммунных осложнений маммопластики, но это совершенно не исключает развития тяжелых осложнений у отдельных предрасположенных больных.

Еще в 1964 г. был предложен термин «human adjuvant disease» (Miyoshi) [18]. С этого времени в литературе неоднократно появлялись описания гранулематозных и системных аутоиммунных заболеваний, индуцированных силиконом, другими биоматериалами, вакцинами. В 2011 г. Y. Shoenfeld с соавт. предложили аббревиату-

ру ASIA (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants [19]), которая объединила SIIS (silicone implant incompatibility syndrome [20]), синдром Персидского залива (GWS, Gulf war syndrome, комплекс иммунных реакций после воздействия ядовитых газов, специальных прививок и пр.), макрофагальный миофасцит и поствакцинальные феномены. К индукторам ASIA, помимо силикона, относят гидроксид алюминия, минеральные масла, гваякол [21]. Клиническая картина ASIA весьма характерна.

К большим диагностическим критериям относятся, помимо контакта с адьювантами, выраженную слабость, артралгии, миалгии, миозит или мышечную слабость, расстройства сна, нарушения мышления и памяти, лихорадку, сухость во рту, а также улучшение состояния после удаления адьюванта и типичную морфологическую картину в биоптатах пораженного органа (в частности, обнаружение силикона в капсуле молочной железы, в лимфоузлах, гистиоцитарная реакция), к малым критериям — выявление аутоантител или антител к адьюванту, другие клинические проявления (синдром раздраженного кишечника, потерю массы тела), развитие аутоиммунного заболевания (рассеянного склероза) и наличие аллелей HLA DRBi, DQBi [19]. При этом АНФ обнаруживался лишь у (??) больных; средний срок после имплантации протезов составил 14 с половиной лет; у 75% имелась аллергия в анамнезе [22].

Кроме симптомокомплекса ASIA, описаны «классические» аутоиммунные заболевания после имплантации силиконовых протезов (системная красная волчанка, склеродермия, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, дерматомиозит, а также васкулиты, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, узелковый полиартериит и пр.) [20, 22–24]. Типичным осложнением маммопластики признаются также так называемая силиконовая лимфоаденопатия (с поражением внутригрудных, надключичных лимфоузлов, в том числе гранулематозная [25–27]) и внутригрудная анапластическая лимфома [28–30]. Наиболее яркая симптоматика развивается при разрыве импланта и попадании силикона в легкие и лимфоузлы [31], однако последний диффундирует в ткань железы и при сохранном протезе. Иммунная реакция может возникать также на платину, которая используется как катализатор полимеризации силикона и в минимальных количествах входит в имплантаты [32]. Показано как образование антител к силикону [33], так и нарастание титра АНФ после имплантации, особенно при наличии иммунных симптомов [34].

В представленном наблюдении можно говорить об элементах нескольких из перечисленных иммунных осложнений маммопластики: 3 больших и 2 малых критерия синдрома ASIA (вклю-

чая АНФ и несомненные признаки проникновения силикона в ткань молочной железы с развитием реактивного воспаления), внутригрудная лимфоаденопатия с гранулематозом. И вместе с тем ее клиническая картина остается уникальной (некротизирующий характер васкулита, поражение почек, легких и головного мозга, фатальный исход заболевания), что мы в значительной степени склонны объяснять развитием симптомов заболевания задолго до имплантации протезов и их бесспорной связью с таким не менее (а скорее, более) агрессивным вмешательством в общий и иммунный статус организма, как БПШ.

Следует отметить еще один возможный аспект патогенеза заболевания — участие в развитии реактивного воспаления механизмов врожденного иммунитета, которые не предполагают синтез специфических антител или узко направленных Т-лимфоцитарных реакций на патогены. Врожденный иммунитет базируется исключительно на клеточных реакциях фагоцитов, сопровождающихся выраженной сосудисто-экссудативной реакцией и значительным альтеративным потенциалом. В случае реакций специфического иммунитета роль врожденного иммунитета сужается в основном к представлению антигенов, однако эти механизмы могут сохранять значение пусковых в развитии любого воспаления.

В настоящее время эти механизмы получили дальнейшее развитие в связи с становлением понятия «аутовоспаление». К кругу аутовоспалительных заболеваний относят не только редкие архетипические для этого воспаления семейные периодические лихорадки, но и такие распространенные проявления, как подагра, синдром Стилла, псориаз, синдром Бехчета, саркоидоз детей, пневмокониозы и другие интерстициальные болезни легких. Несомненна роль аутовоспалительных механизмов также в патогенезе болезни Крона, Бехтерева и других.

Основными участниками аутовоспаления являются нейтрофилы и моноциты-макрофаги. Известно, что распознавание антигена этими клетками осуществляется также фагоцитозом. При этом в последние годы установлено, что попадая внутрь клетки антигены (бактерии, кристаллы неорганических веществ и полимеров и др.) взаимодействуют с различными внутрицитоплазматическими рецепторами, в том числе криопирином, что запускает сборку в цитоплазме фагоцита макромолекулярного комплекса — криопириновой инфламмосомы, приспособленной для активации *интерлейкина-1* (ИЛ-1) с последующей секрецией в интерстиций. Эффекты ИЛ-1, как ключевого медиатора, приводят к выраженному воспалению. При неспособности фагоцитов к элиминации патогена нередко развивается гранулематозная реакция. Среди патогенов, которые могут активировать аутовоспали-

тельные криопириновые реакции, показана роль асбеста и других кремнийсодержащих кристаллов, к таким материалам относится и силикон. Силикон был обнаружен у пациентки в системе лимфатического дренажа и, следовательно, контакты силикона с фагоцитами были неизбежны, в зоне его депозиции были обнаружены также гранулемы, что позволяет утверждать безусловную вовлеченность реакций врожденного иммунитета в патогенез заболевания у обсуждаемой пациентки.

Важным источником стимуляции патогенами считают и зону кишечного барьера. В частности, выявлено, что структурным и функциональным аналогом криопирина в энтероцитах является белок NOD-2. С аномалиями этого белка связывают неспособность энтероцитов блокировать воспалительную реакцию на бактериальный липополисахарид из просвета кишечника и развитие, вследствие этого, хронических воспалительных заболеваний — болезни Крона и хронического язвенного колита. У нашей больной имелись все предпосылки для активации этих механизмов.

Выявление аутовоспалительного звена патогенеза в настоящее время приобрело особое значение в связи с появлением современных антицитокиновых препаратов. На примере семейных периодических лихорадок показана высокая эффективность ингибиторов ИЛ-1 и ФНО- α в подавлении аутовоспалительных механизмов врожденного иммунитета. Применение таких таргетных препаратов после элиминации антигена (удаление протезов молочных желез) могло бы быть альтернативным методом лечения, в особенности учитывая неэффективность стандартных иммунодепрессантов. Без ответа останется и вопрос о том, как протекало бы заболевание в случае удаления имплантатов. Хотя до 70% женщин с синдромом ASIA и другими аутоиммунными симптомами отмечают заметное улучшение после удаления силиконовых имплантов [22], в нашем наблюдении этого могло и не случиться.

Непосредственным механизмом смерти явился инсульт, который клинически лишь предполагался, главным образом на основании необъяснимого иначе эпизода полной утраты сознания. Очаговая симптоматика была заподозрена неврологом только однажды, четких очаговых изменений при ЭЭГ не было. Не выявлено признаков кровоизлияния в мозг ни при МСКТ в день потери сознания, ни при исследовании спинномозгового пункта через 2 дня, в течение которых симптоматика носила мерцающий характер и лишь затем развилась необратимая кома. Отсутствовали обычные факторы риска инсульта за исключением спонтанной гипокоагуляции. С учетом данных аутопсии следует думать о первично небольшом очаге кровоизлияния в ствол, обусловленном cerebro-

васкулитом мелких артерий, и его последующем нарастании в рамках ДВС-синдрома.

Заключение

Представлено описание пациентки 32 лет с морфологически верифицированным (при жизни, а также при аутопсии) ANCA-негативным некротизирующим гранулематозным васкулитом мелких артерий по типу Вегенера, который проявлялся длительной (2 года) упорной фебрильной лихорадкой неправильного типа, поражением почек (тубулоинтерстициальный нефрит с некрозом сосочков), кожи по типу геморрагического васкулита, лимфоузлов средостения, сопровождался очаговым поражением легких и васкулитом головного мозга с развитием фатального инсульта. Аналогичные описания в доступной литературе отсутствуют.

С высокой вероятностью можно говорить о прямой патогенетической связи васкулита с выполненным за 5 лет до развития лихорадки с целью снижения массы тела билиопанкре-

тическим шунтированием с отключением тонкой кишки, которое привело к тяжелому синдрому мальабсорбции (с попаданием в организм бактериальных антигенов, извращением иммунного ответа?) и создало крайне неблагоприятный фон для дальнейшего течения болезни.

Дополнительным фактором, вызвавшим вовлечение в процесс медиастинальных лимфоузлов, эскалацию симптомов и, возможно, способствовавшим устойчивости к лечению, явилась двусторонняя имплантация силиконовых маммарных протезов.

Можно предполагать как аутоиммунный, так и аутовоспалительный характер заболевания, что делает оправданным использование антицитокиновых препаратов.

Несмотря на отсутствие выверенной статистики по иммунным осложнениям бариатрических операций и маммопластики, подход к отбору пациентов на эти процедуры должен осуществляться очень дифференцированно при строгом соблюдении показаний и с учетом состояния организма.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Jennette J., Falk R., Bacon P., et al. Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; (65):1-11.
- Scopinaro N., Roda E., Gianetta E. Pathogenetic aspects of biliary lithiasis as a complication of jejuno-ileal shunt. Article in Italian *Minerva Chir* 1976;31(10):567-72.
- Hess D.S., Hess D.W. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg* 1998;8(3):267-82.
- Marceau P., Biron S., St. Georges R., Duclos M., Potvin M., Bourque R.A. Biliopancreatic diversion with gastrectomy as surgical treatment of morbid obesity. *Obes Surg* 1991;1(4):381-7.
- Яшков Ю.И., Бекузаров Д.К., Никольский А.В. Эффективность операции билиопанкреатического шунтирования при нервной булимии. Ожирение и метаболизм 2008; 2:27-31. [Yashkov Yu.I., Bekuzarov D.K., Nikolsky A.V. Efficacy of operation of biliopancreatic shunting at anorexia nervosa. *Ozhireniye i metabolism* 2008; 2:27-31].
- Нечаев В.М., Ивашкин В.Т., Мягкова Л.П. Синдром короткой кишки. URL: <http://www.gastrosite.ru/articles>. [Nechayev V. M., Ivashkin V.T., Myagkova L.P. Short bowel syndrome. URL: <http://www.gastrosite.ru/articles>].
- Шептулина А.Ф., Охлобыстина О.З., Шифрин О.С. Синдром короткой кишки: особенности патогенеза, клиники, лечения. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26(2):73-8. [Sheptulina A.F., Okhlobystina O.Z., Shifrin O.S. Short bowel syndrome: pathogenesis, clinical presentation, treatment. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(2):73-8].
- Carswell K.A., Vincent R.P., Belgaumkar A.P., et al. The effect of bariatric surgery on intestinal absorption and transit time. *Obes Surg* 2014;24(5):796-805. [Sheptulina A.F., Okhlobystina O.Z., Shifrin O.S. Short bowel syndrome: features of pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(2):73-8].
- Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 2012;18(6):891-7.
- Hojo K., Bando Y., Itoh Y., Taketomo N., Ishii M. Abnormal fecal Lactobacillus flora and vitamin B₁₂ deficiency in a patient with short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(3):342-5.
- Ely P.H. The bowel bypass syndrome: a response to bacterial peptidoglycans. *Am Acad Dermatol.* 1980;2(6):473-87.
- Stein H.B., Schlappner O.L., Boyko W., et al. The intestinal bypass: arthritis-dermatitis syndrome. *Arthritis Rheum.* 1981;24(5):684-90.
- Carubbi F., Ruscitti P., Pantano I., et al. Jejunoileal bypass as the main procedure in the onset of immune-related conditions: the model of BADAS. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9(5):441-52.
- Aounallah A., Zerriaa S., Ksiao M., et al. Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome during ulcerative colitis: A rare extra-intestinal sign of inflammatory bowel disease. [Article in French] *Ann Dermatol Venereol* 2016; S0151-9638(16)00095-8.
- Danese C., Iuorio A., Iuorio R., et al. Henoch-Schönlein purpura in a patient with bowel bypass syndrome. *Clin Ter.* 2011;162(3): e89-92.
- Bounas A., Melachrinou M., Giannopoulos G., et al. Incidentally discovered asymptomatic necrotising intra-abdominal vasculitis after peripheral gastric bypass surgery for morbid obesity. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(2):211-2.
- Cañas C.A., Andrés F., et al. Is bariatric surgery a trigger factor for systemic autoimmune diseases? *J Clin Rheumatol.* 2016;22(2):89-91.
- 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):1012-8.

19. *Shoenfeld Y., Agmon-Levin N.* ASIA — autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011;36(1):4-8.
20. *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.
21. *Vera-Lastra O., Medina G., Cruz-Dominguez Mdel P., et al.* Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9(4):361-73.
22. *Maijers M. C., de Blok C. J., Niessen F. B., et al.* Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study. *Neth J Med* 2013;71(10):534-40.
23. *Homsy Y., Carlson J. A., Homsy S.* Polyarteritis nodosa presenting as digital gangrene and breast lesion following exposure to silicone breast implants. *Case Rep Rheumatol* 2015;2015:765170.
24. *Haga H. J., Haaland P., Haga T.* Silicone breast implants and collagen diseases. [Article in Norwegian]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1992;112(6):763-4.
25. *Omakobia E., Porter G., Armstrong S., Denton K.* Silicone lymphadenopathy: an unexpected cause of neck lumps. *J Laryngol Otol* 2012;126(9):970-3.
26. *Mistry R., Caplash Y., Giri P., et al.* Thoracic outlet syndrome following breast implant rupture. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015;3(3): e331.
27. *Caldeira M., Ferreira A. C.* Siliconosis: autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Isr Med Assoc J* 2012;14(2):137-8.
28. *Zimmerman A., Locke F. L., Emole J., et al.* Recurrent systemic anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large cell lymphoma presenting as a breast implant-associated lesion. *Cancer Control* 2015;22(3):369-73.
29. *Gidengil C. A., Predmore Z., Mattke S., et al.* Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2015;135(3):713-20.
30. *Zambacos G. J., Molnar C., Mandrekas A. D.* Silicone lymphadenopathy after breast augmentation: case reports, review of the literature, and current thoughts. *Aesthetic Plast Surg* 2013;37(2):278-89.
31. *Nesher G., Soriano A., Shlomai G., et al.* Severe ASIA syndrome associated with lymph node, thoracic, and pulmonary silicone infiltration following breast implant rupture: experience with four cases. *Lupus* 2015;24(4-5):463-8.
32. *Lidar M., Agmon-Levin N., Langevitz P., Shoenfeld Y.* Silicone and scleroderma revisited. *Lupus* 2012;21(2):121-7.
33. *Goldblum R. M., Pelley R. P., O'Donnell A. A., et al.* Antibodies to silicone elastomers and reactions to ventriculoperitoneal shunts. *Lancet* 1992;340: 510-3.
34. *Claman H. N., Robertson A. D.* Antinuclear antibodies and breast implants. *West J Med* 1994;160(3):225-8.