

Аутовоспалительные заболевания в ревматологии – российский опыт

Салугина С.О.¹, Фёдоров Е.С.¹, Кузьмина Н.Н.¹, Каменец Е.А.², Захарова Е.Ю.²

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;

²115478 Москва, ул. Москворечье, 1

¹V.A. Nasonova
Research Institute of
Rheumatology, Moscow,
Russia; ²Research
Center of Medical
Genetics, Moscow,
Russia

¹34A, Kashirskoe
Shosse, Moscow
115552; ²1,
Moskvorechye St.,
Moscow 115478

Контакты: Светлана
Олеговна Салугина;
pafon1@yandex.ru

Contact: Svetlana
Salugina;
pafon1@yandex.ru

Поступила 01.12.15

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) характеризуются наличием периодических, иногда самоограничивающихся приступов, которые манифестируют лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин. Группа АВЗ включает большой спектр нозологий; с некоторыми из них в последние годы приходится иметь дело ревматологам.

Цель — определить спектр АВЗ в практике педиатра ревматолога по результатам обращаемости в Российский федеральный ревматологический центр.

Материал и методы. В исследование были включены пациенты, обратившиеся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2007 по 2015 г. для уточнения диагноза, имеющие лихорадку и другие признаки системного воспалительного процесса при исключении инфекционной, онкогематологической и других причин. Всем проводилось общепринятое в ревматологии обследование, типирование на HLA I класса и молекулярно-генетическое тестирование.

Результаты и обсуждение. За 9 лет выявлен 101 пациент с АВЗ в возрасте от 6,5 мес до 60 лет. Диагностированы следующие заболевания. Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ, син. периодическая болезнь) выявлена у 17 пациентов, соотношение мужского и женского пола (М/Ж) — 6/11; болезнь Бехчета (ББ) — у 25 детей (М/Ж — 14/11); криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС) — у 17 больных, в том числе: синдром Макла–Уэллса — у 13 (М/Ж — 4/9); синдром CINCA/NOMID — у 4 (М/Ж — 3/1); синдром PFAPA — у 17 (М/Ж — 10/7), гипер-IgD-синдром/синдром дефицита мевалонаткиназы (СДМК) — у 3 (М/Ж — 0/3), TRAPS (периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли, — ПСАФ) — у 7 (М/Ж — 4/3), недифференцированное АВЗ — у 14, синдром Блау — у одного пациента. Этническая принадлежность пациентов с ББ была довольно разнообразной: среди них были представители народов Северного Кавказа, татары, узбеки, молдаване и др.; русских пациентов было семь. Среди больных ССЛ преобладали армяне (15 из 17 больных). При других нозологиях встречались больные преимущественно русской национальности. HLA-B5 антиген был выявлен у 9 (36%) пациентов с ББ. Практически у всех пациентов с моногенными АВЗ диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим анализом.

Выводы. Наиболее частыми АВЗ в нашей практике были ББ, ССЛ, КАПС и PFAPA. Пациенты с КАПС наиболее близки по клинико-лабораторной картине к ревматологическим больным, особенно к имеющим диагноз «системный ювенильный артрит», и это заболевание следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики. Наш практический опыт показал высокую эффективность таргетной терапии ингибиторами интерлейкина 1 у больных КАПС. Такое лечение способно существенно улучшить исходно неблагоприятный прогноз.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания; терапия; ингибиторы интерлейкина 1.

Для ссылки: Салугина С.О., Фёдоров Е.С., Кузьмина Н.Н. и др. Аутовоспалительные заболевания в ревматологии — российский опыт. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):271–280.

AUTOINFLAMMATORY DISEASES IN RHEUMATOLOGY: RUSSIAN EXPERIENCE

Salugina S.O.¹, Fedorov E.S.¹, Kuzmina N.N.¹, Kamenets E.A.², Zakharova E.Yu.²

Autoinflammatory diseases (AIDs) are characterized by periodic, sometimes self-limiting attacks that appear as fever and clinical symptoms resembling rheumatic ones, in the absence of autoimmune or infectious diseases. The group of AIDs encompasses a broad spectrum of nosological entities; some of them have been recently dealt with by rheumatologists.

Objective: to define the spectrum of AIDs in the practice of a pediatric rheumatologist from the results of visits to the Russian Federal Rheumatology Center.

Subjects and methods. The investigation enrolled patients who had visited the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2007 to 2015 for fever and other signs of a systemic inflammatory process in order to specify their diagnosis and to rule out infections, blood cancer, and other diseases. All underwent conventional rheumatologic examination, HLA Class A typing, and molecular genetic testing.

Results and discussion. 101 patients aged 6.5 months to 60 years with AIDs were identified over 9 years and diagnosed as having the following diseases. Familial Mediterranean fever (FMF) was detected in 17 patients (the female to male (M/F) ratio was 6:11); Behcet's disease (BD) in 25 children (M/F, 14:11); cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) in 17 patients, including Muckle–Wells syndrome in 13 (M/F, 4:9); chronic infantile neurologic cutaneous articular and neonatal onset multisystem inflammatory disease (CINCA/NOMID) syndrome in 4 (M/F, 3:1), periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome in 17 (M/F, 10:7), hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency syndrome in 3 (M/F, 0:3), tumor necrosis factor receptor periodic syndrome (TRAPS) in 7 (M/F, 4:3), undifferentiated AID in 14, and Blau syndrome in one patient. The patients with BD were rather ethnically diverse: among them, there were representatives of North Caucasian peoples, Tatars, Uzbeks, Moldavians, and others; there were 7 ethnic Russians. There was a preponderance of Armenians among FMF patients (15/17). Ethnic Russians were predominant among the patients with other nosological entities. HLA-B5 antigen was found in 9 (36%) patients with BD. Molecular genetic analysis confirmed the diagnosis in virtually all the patients with monogenic AIDs.

Conclusion. The most common AIDs in our practice were BD, FMF, CAPS, and PFAPA. The patients with CAPS were closest in clinical and laboratory presentations to those with rheumatic disease, particular to those diagnosed with systemic juvenile arthritis and this disease should be kept in mind in differential diagnosis. Our practical experience indicated that targeted therapy with interleukin 1 inhibitors was effective in CAPS patients. This treatment is able to substantially improve an initial poor prognosis.

Key words: autoinflammatory diseases; therapy; interleukin 1 inhibitors.

For reference: Salugina SO, Fedorov ES, Kuzmina NN, et al. Autoinflammatory diseases in rheumatology: Russian experience. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):271-280 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-271-280>

Среди множества острых лихорадочных состояний встречаются, хотя и нечасто, формы, проявляющиеся более или менее регулярно возникающими «беспричинными» подъемами температуры, сопровождающимися одноклиническими симптомами. Эти эпизоды клинически имитируют либо инфекционный процесс, либо болезни из группы ревматических заболеваний; тем не менее ни инфекционного агента, ни иммунодефицита, ни высоких титров каких-либо антител, характерных для аутоиммунных заболеваний, не выявляется. Группа подобных состояний, с которыми в последние годы приходится иметь дело ревматологу, получила название аутовоспалительных заболеваний (АВЗ) и включает большой спектр нозологий. В традиционное определение АВЗ, представленное Н.А. Реиман и Р. Фьетта, входит наличие периодических, иногда самоограничивающихся приступов, манифестирующих лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин [1]. Однако в реальной клинической практике эти заболевания довольно разнообразны по своим проявлениям, диагностика их затруднена и нередко отсрочена по времени. Тем не менее в клинической картине АВЗ основными являются возвратные эпизоды системного воспалительного процесса, которые, помимо лихорадки, проявляются асептическим воспалением серозных оболочек, суставов, миндалин, кожных покровов, слизистых оболочек [2, 3]. Отсюда и общность клинической симптоматики, а также повышенные СОЭ, уровни лейкоцитов, фибриногена, сывороточного амилоида А (САА) и нередко высокий риск развития амилоидоза. Подобная картина встречается и при некоторых ревматических заболеваниях, что является поводом для обращения за помощью к ревматологу при АВЗ.

АВЗ обусловлены первичной врожденной дисфункцией иммунной системы, приводящей к нарушению функционирования и гиперактивации естественного (антиген-неспецифического) иммунитета, а также путем сложного механизма, лежащего в основе процессов воспаления и аутовоспаления, к гиперпродукции острофазовых реактантов — С-реактивного белка, САА и др., избыточной секреции одного из провоспалительных цитокинов — интерлейкина 1 (ИЛ1), который и является основным медиатором для большинства АВЗ [4–6].

Перечень АВЗ, представленный в различных классификациях и по данным проекта EUROFEVER, довольно широк [2, 6–8]. Он включает различные группы, в том числе те, с которыми приходится сталкиваться педиатру ревматологу и, в меньшей степени, специалисту взрослой ревматологической службы. К ним относится ряд моногенных периодических лихорадок: семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС), включающие семейную холодовую крапивницу (СХК)/FCAS, синдром Макла–Уэллса (MWS), синдром CINCA/NOMID, гипер-IgD/HIDS/синдром дефицита мевалонаткиназы (СДМК), TRAPS-синдром — периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли α (ПСАРФ), и другие состояния, относящиеся к немонагенным (мульти-

факториальным) заболеваниям: болезнь Бехчета (ББ), PFAPA (синдром Маршалла) и т. д. Список АВЗ постоянно расширяется, обнаруживаются новые генетические мутации, характерные для того или иного АВЗ. К 2015 г. в регистре EUROFEVER насчитывался 3201 пациент (данные, собранные из 37 стран мира и представленные на сайте PRINTO), среди них 288 — с КАПС, 905 — с ССЛ, 192 — с СДМК, 271 — с ПСАРФ, 650 — с PFAPA. Это далеко не точные цифры, поскольку процесс включения в регистр кропотливый, требует от врача достаточно много времени и возможностей, и в связи с этим регистр не охватывает истинное число больных. А количество пациентов с лихорадочными синдромами, направляемых к ревматологу, неуклонно растет, что напрямую связано с большей информированностью врачей об этих редких заболеваниях и расширением диагностических возможностей. Несомненно, частота некоторых АВЗ напрямую зависит от региона и этнической принадлежности и может существенно различаться в зависимости от популяции.

Несмотря на сходство, каждое из входящих в эту многочисленную группу заболеваний имеет свои характерные черты и особенности, позволяющие заподозрить и установить тот или иной диагноз (табл. 1) [9, 10]. В диагностике помогает генетическое тестирование, поскольку АВЗ являются наследственно обусловленными состояниями и в основе развития большинства из них лежит мутация определенного гена. Этим также отчасти можно объяснить преимущественное распространение некоторых заболеваний (ССЛ, ББ и др.) в определенных этнических группах.

Целью нашего исследования было определение спектра АВЗ в практике педиатра ревматолога по результатам обращаемости в российский федеральный ревматологический центр.

Материал и методы

В исследование включались пациенты с лихорадкой и другими признаками системного воспалительного процесса, обратившиеся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2007 по 2015 г. для уточнения диагноза. При этом предварительно были исключены инфекционные, онкогематологические и другие причины лихорадки неясного генеза. Всем проводилось общепринятое в ревматологии обследование, а также типирование на HLA I класса при подозрении на ББ, молекулярно-генетический анализ на наличие мутаций генов *MEFV* при диагностике ССЛ, генов *CIAS1/NLRP3*, *MVK*, *TNFRSF1A* — пациентам с подозрением на моногенные АВЗ. Генотипирование выполнялось в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва). Диагностика заболеваний основывалась на имеющихся сведениях о клинико-лабораторных проявлениях и генетических характеристиках; кроме того, использовались имеющиеся диагностические критерии [11–14].

Результаты и обсуждение

За 9 лет выявлен 101 пациент с АВЗ в возрасте от 6,5 мес до 60 лет с длительностью заболевания от 1 мес до 44 лет. Были диагностированы следующие заболевания

Таблица 1 Характеристики основных моногенных периодических лихорадок [15]

Заболевание	Ген, хромосома	Белок	Путь передачи	Клинические проявления
ССЛ	<i>MEFV</i> , 16p13.3	Пирин	Аутосомно-рецессивный	Короткие эпизоды лихорадки: 24–48 ч. Боли в животе и груди. Эризипелоидоподобная эритема. Частое развитие почечного амилоидоза у нелеченых пациентов. Хороший ответ на колихин. Амилоидоз – 25–30% случаев. Возможный ответ на блокаду ИЛ1
Гипер-IgD (МКД) СДМК	<i>MVK</i> , 12q24	Мевалонаткиназа	Аутосомно-рецессивный	Раннее начало (обычно до года). Средняя длительность лихорадки: 4–5 дней. Тяжелое состояние во время лихорадочных эпизодов. Боли в животе, рвота и диарея. Спленомегалия. Хороший ответ на ГК. Частое самоизлечение в процессе взросления. Амилоидоз – редко
TRAPS PFAPA	<i>TNFRSF1A</i> , 12p13	p55 ФНО-рецептор	Аутосомно-доминантный	Длительные эпизоды лихорадки: 1–3 нед. Периорбитальный отек, моноцитарный фасциит. Частота амилоидоза почек – 15–25%. Ответ на блокаду ИЛ1
КАПС: FCAS, MWS, CINCA	<i>CIAS1/NALP3/NLRP3</i> , 1q44	Криопирин	Аутосомно-доминантный	FCAS: сыпь, лихорадка и артралгии после воздействия холода. MWS: периодические или практически постоянные высыпания по типу крапивницы, нейросенсорная тугоухость, амилоидоз. CINCA: вышеперечисленное + задержка умственного развития, хронический асептический менингит и костные деформации. Хороший ответ на блокаторы ИЛ1. Амилоидоз – 25–40% случаев

Примечание. FCAS /Familial Cold Autoinflammatory Syndrome – семейный холодовой аутовоспалительный синдром; MWS / Muckle-Wells Syndrome – синдром Мак-Ла-Уэллса; CINCA/NOMID (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) – хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание. ГК – глюкокортикоиды.

(рис. 1): ССЛ (n=17), КАПС (n=17), ПСАРФ (n=7), СДМК (n=3), ББ (n= 25), PFAPA (синдром Маршалла; n=17), синдром Блау (n=1), недифференцированное АВЗ (n=14). Выявлено также 5 семейных случаев (3 – КАПС, 2 – ПСАРФ). Характеристика больных с наиболее частыми АВЗ представлена в табл. 2.

Семейная средиземноморская лихорадка (син.: периодическая болезнь, Familial mediterranean fever – FMF) – моногенное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляющееся периодическими атаками лихорадки и полисерозитами. Диагноз был установлен 17 пациентам, преимущественно женского пола (Ж:М – 11:6) и армянской национальности (15 из 17; 1 – аварец, 1 – представитель народов Северного Кавказа). Средний возраст на момент включения составил 10,1±4,1 года (4–15 лет), длительность заболевания колебалась от 1 мес до 9 лет (в среднем 3,0±2,9 года). Средний

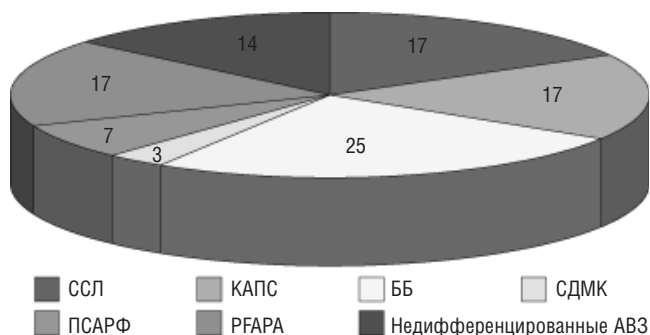


Рис. 1. Спектр АВЗ у больных, включенных в исследование (число больных)

возраст дебюта – 7,0±4,4 года (от 2 до 15 лет). У всех больных отмечались лихорадочные эпизоды длительностью от нескольких часов до 5 дней, сопровождавшиеся абдоминальным синдромом у 9 (69,2%), торакальными симптомами – у 6 (46,2%), кожными проявлениями – у 7 (у 5 – эризипелоидоподобные/рожеподобные, у одного – геморрагические высыпания, у одного – узловатая эритема). Суставные проявления имели 69,2% больных, преимущественно в виде олигоартрита. У одной пациентки отмечались симптомы, заставляющие заподозрить затяжную фебрильную миалгию, являющуюся одним из редких и прогностически серьезных проявлений ССЛ. Все больные во время приступов имели повышенные уровни острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ). Лейкоцитоза в большинстве случаев не отмечалось. У 8 пациентов ССЛ сочеталась с другими заболеваниями: у 5 – с ювенильным артритом (ЮА), у одного – с ювенильным анкилозирующим спондилитом (ЮАС) и геморрагическим васкулитом; у одного – с хронической ревматической болезнью сердца (достоверная атака острой ревматической лихорадки совпала с первым приступом ССЛ), у одного – с хроническим небактериальным остеомиелитом. У всех пациентов диагноз соответствовал диагностическим критериям [9, 13] и был подтвержден молекулярно-генетическим анализом. Выявлялись известные мутации гена *MEFV*, среди которых наиболее часто – *M694V* в гомозиготном (n=6) и гетерозиготном (n=2) состоянии, реже другие мутации: компаунд гетерозиготы *V726A/M680I* (n=2), *M694V/M694I* (n=1), *M694V/M680I* (n=1), *M680I* в гетерозиготном (n=1), *E148Q* в гетерозиготном состоянии (n=1). Семейная агрегация отмечена у четверых, у родственников троих пациентов имелись артриты. 16 из 17 получали (или им был

Таблица 2 Клинико-демографические характеристики больных с наиболее частыми АВЗ в исследовании, М±σ (min–max)

АВЗ	Пол, мужчины/женщины (соотношение)	Возраст, годы	Давность болезни, годы	Возраст дебюта, годы
ССЛ (n=17)	6/11 (1:1,8)	10,1±4,1 (4–15)	3,0±2,9 (1 мес – 9 лет)	7,0±4,4 (2–15)
ББ (n=25)	14/11 (1,3:1)	13,9±4,6 (2–22)	6,9±4,7 (1–13,5)	6,9±5,8 (0,5–17)
PFAPA (n=17)	10/7 (1,4:1)	6,8±3,7 (2,5–19)	3,7±3,6 (0,5–16)	3,0±2,2 (0,5–7)

впервые назначен) колхицин в соответствующих возрастных дозировках с хорошим ответом на терапию. У троих проводились попытки назначения ГК на длительный срок, двое получали сульфасалазин при наличии стойкого артрита, двум больным назначен этанерцепт с положительным эффектом.

В качестве примера развития ССЛ у пациентки, компаунд-гетерозиготной по двум мутациям (типичной и редко встречающейся), приводим клиническое наблюдение.

Пациентка К.С., 2009 г. р., армянка. Семейный анамнез по ССЛ не отягощен. Девочка от первой беременности, протекавшей с фетоплацентарной недостаточностью и гестозом первой половины. В родах применялась вакуум-экстракция, при рождении — признаки гипоксии, оценка по Апгар 7/8 баллов.

Анамнез заболевания: в марте 2012 г. (в возрасте 3 лет) перенесла инфекционный мононуклеоз. После этого отмечались эпизоды повторяющейся изолированной лихорадки продолжительностью 4–5 дней, трактовавшиеся как острое респираторное заболевание. Попытки лечения антибиотиками — без эффекта. В июле 2012 г. (через 4 мес от начала заболевания) появились боли и припухлость в правом голеностопном и правом локтевом суставах. Назначен преднизолон 35 мг/сут в течение 3 дней. Лихорадка и артрит быстро купировались. В августе 2012 г. — рецидив заболевания в виде фебрильной лихорадки и олигоартрита. Девочка была госпитализирована по месту жительства. В стационаре отмечалось значительное повышение острофазовых маркеров (при поступлении СОЭ по Панченкову 63 мм/ч, СРБ 40,9 мг/л при норме до 5 мг/л) и быстрое их снижение за время госпитализации (при выписке СОЭ — 5 мм/ч, СРБ — 12,03 мг/л), что сопровождалось нормализацией температуры и исчезновением артрита. Исключались разнообразная инфекционная патология, гемобластоз (выполнена трепанобиопсия костного мозга).

Первая госпитализация в детскую клинику НИИР им. В.А. Насоновой — в августе 2012 г. Физическое развитие удовлетворительное: рост 107 см, масса тела 20 кг.

При поступлении состояние удовлетворительное, температура нормальная, тонзиллярные лимфатические узлы увеличены, слабовыраженный артрит правого коленного сустава, самостоятельно купировавшийся на второй день госпитализации. В общем анализе крови при поступлении гемоглобин (Hb) 102 г/л, лейкоциты — $9,9 \cdot 10^9/\text{л}$, увеличение числа нейтрофилов до 60%, тромбоциты — $557 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ — 27 мм/ч, небольшое снижение уровня сывороточного железа до 4,4 ммоль/л (норма — 5–31 ммоль/л). Остальные параметры биохимического анализа крови в норме. В иммунологическом анализе крови: СРБ — 54 мг/л, содержание антинуклеарного фактора (АНФ), антител к нативной ДНК, ревматоидного фактора (РФ), иммуноглобулинов G, A и M — в норме. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) внутренних органов выявлено небольшое увеличение размеров печени и селезенки, эхокардиография (ЭхоКГ) — без особенностей, УЗИ коленных суставов — без особенностей, УЗИ голеностопных суставов — признаки теносиновита с двух сторон. На 3-й день пребывания в нашем стационаре отмечен подъем температуры, купированный приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в пределах 12 ч, что сопровождалось повышением СОЭ до 40 мм/ч. Во время пребывания в стационаре отмечались явления нестойкого артрита правого голеностопного и правого локтевого суставов. Выписана без каких-либо клинических проявлений. В круг дифференцируемых па-

тологий включались ССЛ и другие АВЗ: гипер-IgD-синдром, PFAPA. Уровень IgD — в норме. При молекулярно-генетическом исследовании 10-го экзона (места локализации большинства наиболее частых мутаций) гена MEJV выявлена мутация М694V в гетерозиготном состоянии. При повторном полногеномном секвенировании выявлены две мутации М694V и Р369S (3-й экзон), т. е. пациентка является компаунд-гетерозиготной по двум мутациям. Был установлен диагноз ССЛ. С сентября 2012 г. назначен колхицин в стартовой дозе 0,5 мг/сут. На фоне приема колхицина с сентября 2012 г. по февраль 2013 г. эпизодов лихорадки и жалоб не отмечалось. В конце марта 2013 г. — рецидив артрита правого голеностопного сустава, сопровождавшийся интенсивными болями, делавшими невозможной ходьбу; 01.04.2013 г. отмечен подъем температуры до субфебрильных значений, сопровождавшийся болями в правом подреберье, которые сохранялись в течение 1 сут. 03.04.2013 г. для купирования выраженного артрита произведено внутрисуставное введение ГК с положительной динамикой. Следующий рецидив — в мае 2013 г. в виде лихорадки до 39,0 °C в течение 3 дней, увеличения шейных лимфатических узлов, а затем артрита локтевых и правого голеностопного суставов. Была увеличена доза колхицина до 0,75 мг/сут.

В течение второй половины 2013 г. отмечались эпизоды умеренных болей в животе продолжительностью до 1 нед с интервалом 2 нед, дважды сопровождавшиеся лихорадкой продолжительностью 3–4 дня. В январе 2014 г. отмечен эпизод артрита правого голеностопного сустава продолжительностью 4 дня, в феврале — рецидив артрита с преходящей болевой сибательной контрактурой левого локтевого сустава. В феврале 2014 г. зафиксирован уровень СРБ — 42,2 мг/л, САА — 39,9 мг/л (норма — 0–6,34 мг/л). В период обострения артритов к терапии колхицином добавляется НПВП.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует особенности течения ССЛ у пациентки с редкой мутацией, проявляющиеся торпидным к лечению артритом, который расценивается пока как проявление основного заболевания (ССЛ), однако может развиваться параллельно как коморбидная ревматическая патология — ЮА. Подобные ситуации в нашем исследовании отмечались у 6 пациентов.

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (характеристика представлена в табл. 3) в нашей когорте установлены у 17 пациентов: синдром Макла–Уэллса (MWS) — у 13 (М/Ж—4/9); синдром CINCA/NOMID — у 4 (М/Ж—3/1); 13 из 17 заболели в возрасте до 1 года, причем у 11 (64,7%) из них первые симптомы появились сразу после рождения. Этими первыми признаками у всех были лихорадка и кожные высыпания в виде пятнисто-папулезных элементов или по типу крапивницы (рис. 2, 3), не сопровождавшиеся зудом, которые были довольно стойкими и иногда отмечались у ребенка на протяжении практически всех лет его жизни и во взрослом состоянии. Лихорадочные эпизоды чаще не имели четких временных интервалов и периодичности, отмечалась неполная эффективность жаропонижающих средств. Глазные проявления у 10 больных варьировали от конъюнктивитов и преходящих увеитов, более характерных для больных с MWS (n=7), до тяжелых увеитов у пациентов с CINCA/NOMID (n=3). У 8 (47,1%) отмечалось снижение слуха и развитие нейросенсорной тугоухости. У 13 (76,5%) были артралгии или припухлость суставов. Тяжелые деформации в виде сгибательных контрактур и нару-

Таблица 3 Клинико-генетическая характеристика пациентов с КАПС

№	Пациент (возраст)	Диагноз	Возраст дебюта	Лихорадка	Сыпь	Офтальмологические симптомы	Нейросенсорная тугоухость	Суставы	ЦНС	Тип мутации
1	К. (7 лет)	CINCA/NOMID	С рождения	+	+	+	+	+	+	G569R
2	Б. (2 года 3 мес)	« «	« «	+	+	+	+	+	+	Met406Thr
3	П. (9 лет)	« «	« «	+	+	+	-	+	+	-
4	В. (17 лет)	« «	« «	+	+	-	+	+	+	-
5	Р. (9 мес)	MWS	« «	+	+	-	-	-	+	Thr350Met
6	Д. (3 года)	«	« «	+	+	+	-	+	-	Thr436Ile
7	К. (9 лет)	«	« «	+	+	+	+	+	+	Y441H
8	Ч. (16 лет)	«	1 год	+	+	+	+	+	-	P350L
9	К. (5 лет)	«	1 мес	+	+	-	-	-	-	Thr438Ile
10	К. (13 лет)	«	9 лет	+	+	-	-	+	-	Gly455Term
11	М. (17 лет)	«	10 мес	+	+	+	-	+	-	Thr350Met
12	М. (41 год)	«	7 лет	+	+	+	+	+	-	Thr350Met
13	Ю. (14 лет)	«	3,5 года	+	+	-	-	+	+	Gln703Lys
14	Ч. (2,5 года)	«	2мес	+	+	-	-	-	+/-	Val200Met
15	В. (14 лет)	«	2 мес	+	+	+	+	+	-	Thr350Met
16	П. (43 года)	«	С рождения	+	+	+	+	+	-	Thr350Met
17	С. (57 лет)	«	51 год	+	-	-	-	+	-	Val200Met

шение опороспособности отмечалось только у одного больного с CINCA/NOMID (рис. 4). Регистрировались также проявления со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде перенесенных в анамнезе менингитов, признаков гидроцефального синдрома (n=7), атрофических процессов в головном мозге, кистовидных образований, отставания в физическом (n=4) и психическом развитии (n=2). При молекулярно-генетическом обследовании мутации гена *NLRP3* (*CIAS1*) были выявлены у большинства (88,2%) пациентов, все – в гетерозиготном состоянии; из 4 пациентов с CINCA/NOMID двое не имели мутаций (см. табл. 3). Нами были диагностированы три семейных случая MWS, причем в первом диагностический поиск растянулся на 17 лет у дочери и на 33 года у матери [15], во втором – у матери, имеющей признаки заболевания практически с рождения, диагноз был верифицирован на 44-м году жизни.

Лечение наших пациентов на протяжении всего периода болезни представляло большие сложности и носило симптоматический характер. В течение предыдущих лет заболевания практически все больные получали ка-

кие-либо противоревматические препараты (в том числе НПВП, ГК, азатиоприн, циклоспорин А, колхицин и др.), которые не оказывали должного эффекта. У одной пациентки с CINCA/NOMID была предпринята попытка назначения ингибитора фактора некроза опухоли α (ФНО α) адалимумаба, приведшая к ухудшению состояния. К настоящему времени 11 из 17 пациентов получают ингибиторы ИЛ1 (3 – анакинру, назначенную в США, 8 – канакинумаб). Канакинумаб назначался в нашей клинике в дозе 4 мг/кг при массе тела до 15 кг, 2 мг/кг при массе тела свыше 15 кг, вводится каждые 8 нед подкожно. На фоне лечения канакинумабом у всех пациентов в течение нескольких суток отмечено достоверное клиническое улучшение: нормализация самочувствия, существенное улучшение настроения, купирование лихорадки, исчезновение сыпи, уменьшение выраженности лимфаденопатии и гепатоспленомегалии, купирование или уменьшение выраженности глазных симптомов, улучшение слуха, снижение уровней острофазовых маркеров (рис. 5). У всех на протяжении всего периода наблюдения сохраняется эффект одинаковой выраженности. У пациентов,



Рис. 2. Кожные высыпания у пациента В.А. (17 лет) с CINCA/NOMID



Рис. 3. Кожные высыпания у пациентки П.С. (43 года) с MWS (а, б)



Рис. 4. Сгибательные контрактуры в коленных суставах у больного Б. (2 года 3 мес) с CINCA/NOMID

получавших ГК, их удалось полностью отменить, исчезли проявления имевшего место ранее медикаментозного синдрома Иценко—Кушинга. Представленный ниже клинический пример демонстрирует сложный путь диагностики синдрома CINCA/NOMID у подростка, страдающего им с рождения. Показаны влияние болезни и поздней диагностики на соматический, ментальный и социальный статус пациента, качество его жизни, а также эффективность проводимой таргетной терапии.

Больной В.А., 1996 г. р. (17 лет). Диагноз: КАПС; синдром CINCA/NOMID. Наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2013 г.

Анамнез жизни: ребенок от второй беременности, протекавшей с анемией легкой степени у матери, гриппом во второй половине беременности. Роды вторые, самостоятельные, в срок. Родился с массой 4100 г, ростом 56 см. На грудном вскармливании до 3 лет. Из детских инфекций — перенес ветряную оспу. Привит по календарю. Аллергологический и лекарственный анамнез не отягощен. Семейный анамнез: у бабушки по материнской линии — сахарный диабет 2-го типа; по ревматологической патологии не отягощен. Случаев аналогичных заболеваний в семье нет.

Анамнез настоящего заболевания: болен с первых дней жизни. При выписке из роддома — сыпь на животе и шее, исчезнувшая на следующий день. Расценена как аллергическая реакция. Через 2 нед сыпь рецидивировала, сопровождалась подъемом температуры до $38,0^{\circ}\text{C}$, сохранялась 1 день. В дальнейшем подобные эпизоды продолжительностью 1–2 дня повторялись каждые 2–3 нед, с более старшего возраста — сопровождалась также головной болью. Сыпь не проходила в ответ на применение антигистаминных препаратов. С 10 мес стала отмечаться утрата ранее появившихся психомоторных навыков (перестал вставать на ноги, хотя впервые встал в 6 мес), изменилась форма головы (увеличилась). В 10 мес выполнен первый в жизни общий анализ крови. Обнаружены выраженная анемия и значительное повышение СОЭ. Постепенно стала нарастать задержка психомоторного развития, до 3 лет не ходил. С 1,5 года наблюдался неврологом, заболевание расценивалось как следствие тяжелой перинатальной энцефалопатии. С этого возраста регулярно отмечалось повышение СОЭ до высоких значений (30–55 мм/ч, лейкоцитоз $11\text{--}30 \cdot 10^9/\text{л}$). В 1999 г. выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, выявлены множественные арахноидальные кисты. Лечение у неврологов с минимальным положительным эффектом. Периодически отмечался разжиженный стул, прожилки крови в стуле.

С февраля 2004 г. (с возраста 7 лет) наблюдался ревматологами по месту жительства. При первом обращении отмечены выраженное отставание в физическом и психическом развитии, гидроцефальная форма головы, экзофтальм, пятнистая сыпь, гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, значительное повышение СОЭ и уровня СРБ, увеличение числа лейкоцитов в крови до $9,9\text{--}29,07 \cdot 10^9/\text{л}$. Проводился широкий поиск инфекционной или паразитарной природы заболевания. Неоднократно проводились курсы лечения антибиотиками, противовирусными препаратами, антигельминтными средствами — без эффекта. Выполнялась биопсия костного мозга, которая позволила исключить онкогематологическую патологию и выявить увеличение соотношения гранулоцитарный/эритроцитарный росток, расширение гранулоцитарного ростка и увеличение относительного количества миелоцитов и сегментоядерных лейкоцитов. Повторные пробы на АНФ, антитела к ДНК, РФ дали отрицательный результат.

Было высказано предположение о болезни Крона, в связи с чем в мае 2004 г. выполнялась фиброколоноскопия (ФКС) с биопсией, выявившая поверхностный катаральный колит и полностью опровергнувшая диагноз болезни Крона.

Осенью 2007 г. (в 10 лет) в связи с сохранением описанных выше жалоб и появлением повторяющихся отеков мошонки повторно госпитализирован по месту жительства, где вновь обследован на широкий круг инфекционных агентов, включая возбудителей внутриутробной инфекции (ВУИ). Выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), повторно выполнена ФКС с биопсией, в которой отмечена положительная окраска на амилоид. Данных, свидетельствующих о болезни Крона, не получено. Был установлен диагноз ювенильного ревматоидного артрита, алергосептического варианта, проводилась терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ).

В конце августа 2013 г. (в 16 лет) впервые появились припухлость и сильные боли в левом коленном и обоих голеностопных суставах. 02.09.2013 г. госпитализирован по месту жительства. Отмечалось повышение СОЭ до 68 мм/ч, уровня СРБ — до 192 мг/л, числа лейкоцитов — до $17,8 \cdot 10^9/\text{л}$, снижение содержания Hb до 94 г/л. Повторно выполнены ЭГДС и ФКС, выявившие только слабые признаки еунита, геморрой, трещину слизистой оболочки ануса. Лечение: НПВП + ГК внутрисуставно в оба голеностопных сустава с уменьшением суставных болей. При повторной биопсии слизистой оболочки толстой кишки на амилоид получен отрицательный результат. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга наблюдалась картина атрофических

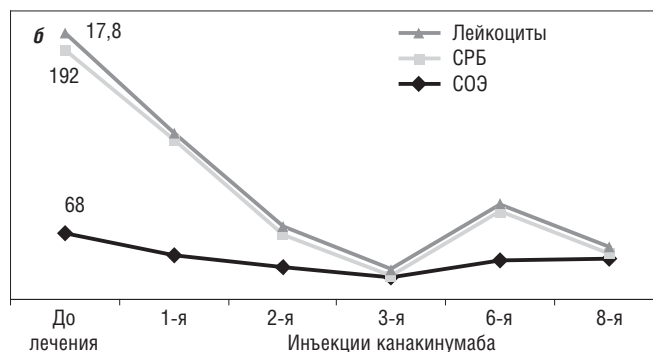
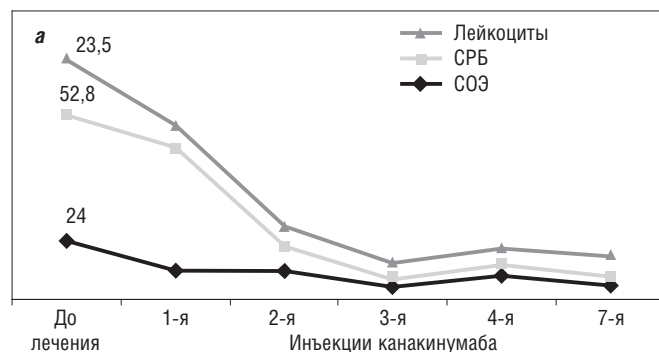


Рис. 5. Динамика лабораторных показателей у пациентов с КАПС на фоне лечения канакинумабом: а — К.Ю. (5,5 года) с MWS; б — В.А. (18 лет) с CINCA

изменений с признаками внутричерепной гидроцефалии, множественные петрификаты твердой мозговой оболочки. В связи с подозрением на АВЗ 21.10.2013 г. консультирован в НИИР им. В.А. Насоновой, где поставлен диагноз КАПС: синдром CINCA/NOMID, рекомендована госпитализация.

Первая госпитализация в наше отделение 13.11–03.12.2013 г.: отмечались рецидивирующая фебрильная лихорадка, пятнистая сыпь, генерализованная лимфаденопатия, край печени на 4,5 см, селезенки — на 1 см ниже края реберной дуги, деформация обоих голеностопных суставов. По заключению оториноларинголога — нейросенсорная тугоухость 2–3-й степени, по заключению офтальмолога — остаточные явления застойных зрительных нервов. Частичная нисходящая атрофия зрительных нервов. Ангиорецинопатия сетчатки без окклюзий. СОЭ 64–45 мм/ч, СРБ — 121–134 мг/л. Выполнен молекулярно-генетический анализ генов *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK* — патологических мутаций не выявлено.

В Институте инициирована терапия ингибитором ИЛ1 канакинумабом в дозе 2–3 мг/кг подкожно каждые 8 нед, первая инъекция в дозе 80 мг выполнена 28.11.2013 г. На следующий день нормализовалась температура и исчезла сыпь. После выписки из стационара состояние оставалось стабильно удовлетворительным: лихорадка и сыпь не рецидивировали, боли в суставах не беспокоили.

Неоднократно повторно госпитализирован. Продолжено введение канакинумаба. Всего выполнено 7 инъекций. Последняя госпитализация в наш стационар — с 22 по 25.09.2014 г.

Статус при поступлении: состояние удовлетворительное. Выраженное отставание в физическом развитии и росте. Кожа без высыпаний. Видимые слизистые оболочки чистые, розовые. Увеличены до 2,0 см паховые лимфатические узлы. Край печени на 2 см ниже реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Суставы внешне не изменены, при пальпации безболезненны, подвижность сохранена. *Hb* — 104 г/л, лейкоциты — $7,8 \cdot 10^9$ /л, эозинофилы — 1%, СОЭ — 40 мм/ч, СРБ — 51,4 мг/л. Роговица прозрачна, хрусталик в норме. Стекловидное тело без признаков воспаления. Глазное дно: диск зрительного нерва бледный, желтого цвета, границы четкие, воспалительных фокусов по периферии и в центре нет. Вены расширены, извиты, паравазальный отек по ходу сосудов.

Рост 137 см, масса тела 35,8 кг. Можно констатировать, что на фоне применения канакинумаба отмечена выраженная положительная динамика в виде исчезновения рецидивов лихорадки, сыпи, артрита и гепатоспленомегалии, уменьшения лимфаденопатии, достоверного улучшения психоэмоционального статуса, появления признаков задержанного ранее полового развития. Возобновился линейный рост (+11 см за 1,5 года).

Интересным является также наблюдение 57-летней пациентки, страдающей генетически подтвержденным MWS наряду с двумя другими членами ее семьи (дочерью и внучкой). Проявления КАПС были минимальны (эпизодическая лихорадка и небольшое повышение уровней острофазовых маркеров), и больная не нуждалась в проведении таргетной терапии. В то же время на первый план выступала коморбидная патология — классический ревматоидный артрит (РА), требующий активного лечения.

Болезнь Бехчета — системный васкулит, характеризующийся рецидивирующим эрозивно-язвенным пора-

жением слизистой оболочки рта и половых органов, частым вовлечением глаз. В последние годы обсуждается воспалительная природа заболевания, о чем свидетельствует присутствие ББ в перечне АВЗ как представителя мультифакториальных болезней. ББ встречается преимущественно у народов, проживающих на территориях, по которым проходил Великий шелковый путь, дебютирует обычно во второй-четвертой декадах жизни. У детей заболевание встречается существенно реже и менее изучено [2, 16, 17].

В последние годы (вероятно, в связи с миграцией населения) ББ нередко встречается в практике детского ревматолога; в нашем центре она диагностирована у 25 пациентов (М/Ж — 14/11). Диагноз ставился на основании диагностических критериев Международной группы по изучению ББ (1990) [12, 13]. Среди наших пациентов было три представителя народов Северного Кавказа, пять татар, один узбек, один азербайджанец, один украинец, два аварца, один табасаранец, один чуваш, один ингуш, два молдаване, один немец, 7 русских и 4 представителя смешанной национальности. У 9 больных семейный анамнез был отрицателен, у 3 детей близкие родственники страдали ББ, в остальных семьях отмечался рецидивирующий афтозный стоматит, в 6 семьях наблюдалась узловатая эритема, и в одной диагностирована лихорадка неясного генеза.

Средний возраст на момент включения в исследование составил $13,9 \pm 4,6$ года (2–22 лет), длительность заболевания колебалась от 1 до 13,5 года (в среднем $6,9 \pm 4,7$ года). Возраст дебюта варьировал от 6 мес до 17 лет (в среднем $6,9 \pm 5,8$ года), 4 пациента заболели в возрасте до 1 года, 13 — в 1–7 лет, 4 — в 7–15 лет и 4 — в 15 лет и старше. Афтозный стоматит отмечался у всех пациентов, у 12 (48%) первым признаком болезни была лихорадка, достигающая $38,0^\circ\text{C}$ и выше, которая чаще встречалась у детей раннего возраста. Длительное время лихорадка и афтозный стоматит были единственными проявлениями заболевания, природа которого чаще всего расценивалась как вирусная (герпетическая). Язвы гениталий отмечались у 12 (48%), чаще у подростков, у четверых они были первыми симптомами болезни, у одного выявлен орхитидимит, у 5 (20%) — перианальные язвы, у одного — язва тела желудка. Поражение кожи (44%) было представлено узловатой эритемой у 6, псевдопустулезом — у 8, язвенно-некротическим кожным васкулитом — у одного, буллезными высыпаниями — у одного (рис. 6). Поражение глаз в виде увеита отмечалось у 6 (24%) пациентов, из них у 5 — с вовлечением задних отделов или развитием панuveита. Тест патергии был положительным у 4. У 6 больных имелось поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): боли в животе, диарея, гастроэнтероколит, язвы пищевода, желудка. Один подросток имел тяжелые проявления со стороны ЦНС с парезом нижних конечностей и тазовыми нарушениями. У 9 детей отмечались артралгии или нетяжелый преходящий артрит ($n=2$). У одного подростка при МРТ выявлен сакроилиит. Значительное повышение острофазовых показателей, уровней РФ и АНФ не определялось. Среди 22 обследованных на антигены гистосовместимости HLA I класса B5 был выявлен у 11 (у 9 — B51, а у двух девочек-близнецов — B52), A10(26) — у 2 (9%), B27 — у 3 (13,6%). 18 (72%) больных получали ГК, 8 — азатиоприн, 14 — колхицин, в единичных случаях использовались циклоспорин А, циклофосфан, метотрексат. Мы в своей практике применили ингибиторы

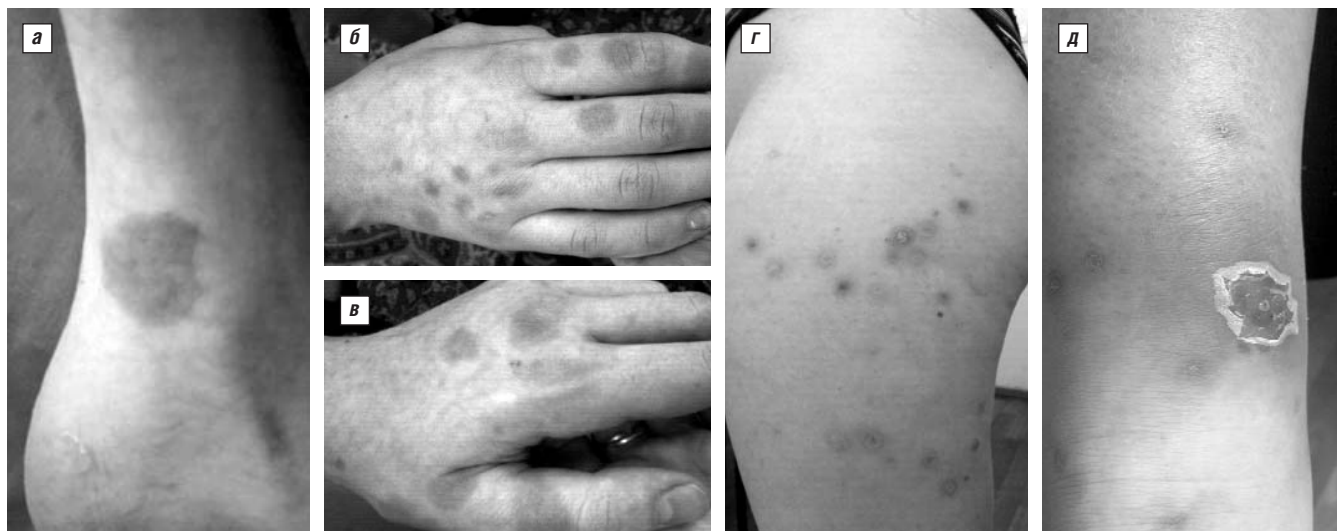


Рис. 6. Кожные изменения у больных с ББ: а–в – буллезные элементы (остаточные явления), г, д – псевдопупулез

ФНО α у 5 детей с ББ. У двух из них использовался инфликсимаб, у трех – адалимумаб. Показаниями для назначения служили тяжелые неврологические нарушения ($n=1$), резистентные к лечению увеит или язвенно-некротические изменения кожи и слизистых оболочек ($n=4$). Все указанные пациенты относились к старшему детскому и подростковому возрасту.

Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome – TRAPS) – наследственное моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена *TNFRSF1A*, проявляющееся периодическими эпизодами лихорадки значительной длительности, болезненными высыпаниями, интенсивными болями в животе и в груди, поражением глаз и т. д. ПСАРФ – классический представитель периодических аутовоспалительных лихорадок моногенной природы (табл. 4). В нашем центре зарегистрирован у 7 пациентов (М/Ж – 3/4) в возрасте от 2,5 года до 60 лет с длительностью заболевания от 1 года до 54 лет. Первые симптомы заболевания появлялись в возрасте от 6 мес до 6 лет и были представлены преимущественно эпизодами лихорадки, кожных высыпаний ($n=5$), глазными симптомами в виде покраснения и отека век ($n=2$), болями в животе ($n=4$), артралгиями/артритом ($n=5$) и повышением уровней острофазовых маркеров. У всех пациентов выявлены генетические мутации, описанные в международной базе данных. В нашем исследовании диагностировано два семейных случая ПСАРФ, причем в одной из семей страдали сын, мама и бабушка по ма-

теринской линии, в другой – сын и отец. Следует отметить, что описаний семейных случаев ПСАРФ в российской популяции в литературе нами не обнаружено. Лечение было также симптоматическим с применением НПВП, ГК парентерально короткими курсами или внутрь, что также не влияло на частоту атак и течение болезни в целом. Трем пациентам назначено лечение ингибитором ИЛ1 канакинумабом с отчетливым положительным эффектом, позволившем полностью отказаться от приема ГК.

PFAPA (синдром Маршалла) представляет собой аббревиатуру названий его основных клинических проявлений: периодической лихорадки (Periodic Fever), афтозного стоматита (Aphtous stomatitis), фарингита (Pharyngitis), лимфаденита шейных лимфатических узлов (Adenitis). Для диагностики были использованы критерии К.М. Marshall и соавт. [18] и S. Padeh и соавт. [19]. В нашем исследовании PFAPA-синдром был диагностирован у 17 пациентов (М/Ж – 10/7). Средний возраст на момент включения составил $6,8 \pm 3,7$ года (2,5–19 лет), длительность заболевания колебалась от 0,5 года до 16 лет (в среднем $3,7 \pm 3,6$ года). Возраст дебюта варьировал от 6 мес до 7 лет (в среднем $3,0 \pm 2,2$ года). У 15 из 17 (88,2%) пациентов эпизоды болезни стали появляться в первые 5 лет жизни, длительность их варьировала от 3 до 10 дней, интервалы между приступами – от 2 до 6 нед. Дети были разных национальностей, преимущественно русские, однако были и татары, армяне, грузины. Приступы заболевания проявлялись остро возникающим лихорадочным синдромом и фарингитом (острым тонзиллитом) у всех

Таблица 4 Основные характеристики пациентов с ПСАРФ

№	Пациент (возраст)	Возраст дебюта	Лихорадка	Кожные проявления	Глазные симптомы	Боли в животе	Суставы	Тип мутации
1	Т. (2,5 года)	1 год	+	–	–	–	–	c.362G>A(p.Arg121Gln) гетеро
2	В. (9 лет)	6 мес	+	+	–	+	+	c.151C>T (His51Tyr) гетеро
3	В. (36 лет)	4 года	+	+	+	–	+	c.151C>T (His51Tyr) гетеро
4	П. (7 лет)	6 лет	+	–	–	–	+	c.155C>G(p.52Pro>Arg) гетеро
5	Т. (60 лет)	6 лет	+	+	–	+	+	c.151C>T (His51Tyr) гетеро
6	П. (13 лет)	3 мес	+	+	+	+	+	c.295T>C (p.Cys99Arg) гетеро
7	К. (9 лет)	2 года	+	+	–	+	–	c.175T>C(p.Cys59Arg) гетеро

больных, стоматитом — у 11 (64,7%), регионарной лимфаденопатией — у 16 (94,1%). У двух пациентов отмечались боли в животе и артралгии во время приступов, что послужило поводом для обследования на мутацию гена ССЛ (результат отрицательный). У всех во время приступа отмечалось повышение уровней острофазовых маркеров. Между атаками самочувствие не страдало, воспалительная активность не выявлялась. Быстрое купирование симптомов заболевания наступало после приема ГК у всех пациентов, тонзиллэктомия проведена двоим, после чего атаки не повторялись.

Гипер-IgD-синдром (HIDS/MKD)/синдром дефицита мевалонаткиназы (СДМК) — наследственное моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена *MVK*, проявляющееся периодическими атаками лихорадки, сыпи, лимфаденопатии, головных болей и нарушениями со стороны ЖКТ. Нами диагностирован у трех пациенток 4 лет и двух 17-летних больных. Все заболели в раннем возрасте (от 4 мес до 1,5 года) и к моменту установления диагноза две из трех страдали данным заболеванием около 16 лет. У всех девочек отмечались лихорадочные эпизоды, у двух — пятнистые кожные высыпания, которые быстро купировались, артралгии, у двух — увеличение шейных и подчелюстных лимфатических узлов, у одной девочки во время приступа отмечались потеря сознания и судороги; повышение уровней острофазовых маркеров зарегистрировано у всех больных. У двух пациенток был определен уровень мевалоновой кислоты в моче, который у одной из них был повышен во время приступа и нормализовался между атаками. Повышение уровня IgD в крови выявлено у одной пациентки — до 1150 кЕ/мл (норма — 0–45 кЕ/мл). При молекулярно-генетическом исследовании выявлены мутации в гене *MVK*: Arg376Gly; Val377Ile; G1129A, все — в гетерозиготном состоянии. Применение ГК в виде однократных инъекций или длительного приема обрывало приступы, однако полностью к исчезновению симптомов не приводило. Использование НПВП, базисных противовоспалительных препаратов (БПВП: циклоспорина, метотрексата) было неэффективным. Двум пациенткам были назначены генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): одной — анакинра, другой — тоцилизумаб с положительным эффектом.

Четырнадцать обратившимся пациентам был поставлен диагноз недифференцированного АВЗ, поскольку мутаций в исследованных генах выявлено не было. Клиническая картина у всех характеризовалась эпизодами лихорадки, кожными высыпаниями, повышением уровней острофазовых маркеров, что явилось поводом для подозрения на АВЗ. Возраст пациентов варьировал от 5 до 17 лет, соотношение полов было равным. Это сложная для курации

группа пациентов, поскольку без генетически верифицированного диагноза применение таргетной терапии затруднено как в практическом, так и в правовом (юридическом) смысле.



Рис. 7. Поражение суставов у пациента А. (7 лет) с синдромом Блау

У одного больного нами был диагностирован синдром Блау — крайне редко встречающаяся патология, которая принадлежит одновременно к группе аутовоспалительных и гранулематозных заболеваний. Тип наследования — аутосомно-доминантный, генетическая основа — мутация гена *CARD15*. Основным проявлением служит триада: артрит (неэрозивный), увеит, кожная сыпь. Могут поражаться и другие органы, а также отмечается периодическая лихорадка. Наш 7-летний пациент страдал практически с рождения. В клинической картине у него присутствовали периодическая лихорадка, специфическое, характерное для саркоидоза поражение суставов (рис. 7), в анамнезе — наличие болезненных узловатых образований по типу узловатой эритемы в области суставов, гранулематозные изменения в синовии и тканях яичка по данным морфологического обследования. Несмотря на отсутствие классической, описанной в литературе [20] триады, диагноз был верифицирован после получения результатов молекулярно-генетического тестирования. Выявлена мутация в гене *CARD15/NOD2* c1000C>T (p.Arg334Trp) в гетерозиготном состоянии. Случаев синдрома Блау в российской популяции не описано.

Таким образом, педиатр ревматолог может встретить в своей практике пациентов с различными АВЗ, даже с казуистически редкими. Наиболее частыми в нашей практике были ББ, ССЛ, КАПС и РФАРА. При первых двух выявлено преобладание определенных этносов, что связано с миграций населения в России. Так, ССЛ страдали преимущественно армяне, а представителей славянских национальностей среди таких пациентов не встречалось. В то же время при ББ наряду с традиционными этническими группами (народы Северного Кавказа) около 1/3 пациентов были русскими. Наиболее частым и ранним признаком у наших больных являлся рецидивирующий афтозный стоматит в сочетании с лихорадкой (у 2/3), что требует настороженности в плане развития ББ, особенно у детей раннего возраста. Диагностика ББ затруднена, поскольку развитие симптоматики растянуто во времени. Поражение глаз, служащее типичным проявлением ББ у взрослых, у детей встречается редко (24%) и, по-видимому, присоединяется в более позднем возрасте. Пациенты с КАПС наиболее близки по клинико-лабораторной картине к ревматологическим больным (особенно с системным ЮА), однако имеют особые признаки (увеит, нейросенсорную тугоухость, патологию ЦНС и др.), помогающие в дифференциальной диагностике. Существенным подспорьем для верификации диагноза также является молекулярно-генетическое тестирование, о чем свидетельствует обнаружение у больных системным ЮА генетических мутаций, характерных для АВЗ и позволяющих поставить точный диагноз. Наш практический опыт показал высокую эффективность таргетной терапии ингибитором ИЛ1 у больных КАПС, существенно меняющей исходно неблагоприятный прогноз. Пациентов с ПСАРФ встретилося в нашем исследовании немного (n=7), они имели неоднородную клиническую симптоматику, не укладывающуюся полностью в картину описанного в литературе симптомокомплекса. Вероятно, это может быть связано с детским возрастом и возможностью формирования всех симптомов при более длительном течении заболевания. Тем не менее ряд пациентов, в том числе взрослые, имели классические признаки болезни. Первый небольшой опыт применения у этих больных те-

рапии ингибитором ИЛ1 продемонстрировал значительные успехи и хорошую переносимость.

Выявление семейных случаев АВЗ и наблюдение отдельных взрослых пациентов с КАПС, ПСАРФ и др. позволило ретроспективно проследить течение заболевания на протяжении длительного времени и убедиться в том, что отдельные симптомы болезни развиваются не в детском возрасте, а спустя годы после ее дебюта.

Наличие перекрестных симптомов в клинической картине различных АВЗ, отсутствие возможности проведения молекулярно-генетического анализа во многих центрах и регионах затрудняют постановку диагноза. Так, например, отмечены наблюдения PFAPA-подобного клинического симптомокомплекса при других АВЗ, например у пациентов с КАПС, ПСАРФ, ССЛ и др. Большие трудности в трактовке диагноза и ведении представляют генетически негативные пациенты, а также больные с низкочастотными мутациями.

Накопление практического опыта, научные достижения в области изучения АВЗ, разработка классифика-

ционных и диагностических критериев АВЗ, современных научно обоснованных рекомендаций по лечению и курации подобных пациентов, повышение уровня знаний врачей путем проведения образовательных мероприятий может способствовать своевременной диагностике, раннему началу терапии, улучшению прогноза и качества жизни пациентов с АВЗ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Данное исследование выполнено в рамках темы №359 «Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей». Все авторы принимали участие в разработке концепции и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed*. 2004;75(2):92-9.
2. Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей: Учебно-методическое пособие. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 104 с. [Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. *Autovospalitel'nye zabolevaniya i sindromy u detei: Uchebno-metodicheskoe posobie* [Autoinflammatory diseases and syndromes in children: Teaching manual]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 104 p.].
3. Kuijk LM, Hoffman HL, Neven B, Frenkel J. Episodic autoinflammatory disorders in children. In: Handbook of Systemic Autoimmune Disease. Vol. 6. Pediatrics in Systemic Autoimmune Disease. Cimas R, Lehman T, eds. Elsevier; 2008. P. 119-35.
4. Goldbach-Mansky R, Kastner DL. Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implication for common illnesses. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1141-51. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.016
5. Ильина АЕ, Станислав МЛ, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень. Научно-практическая ревматология. 2011;49(5):62-71 [Il'ina AE, Stanislav ML, Denisov LN, Nasonov EL. Interleukin-1 as a mediator of inflammation and therapeutic target. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):62-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1463
6. Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2013;4:351. doi: 10.3389/fimmu.2013.00351
7. Barron K, Athreya B, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. In: Cassidy JT, et al, eds. Textbook of pediatric rheumatology. 7th ed. Elsevier Saunders; 2015. P. 609-41.
8. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1177-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200549
9. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;13:55-64 [Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2014;13:55-64 (In Russ.)].
10. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28:263-76. doi: 10.1016/j.berh.2014.05.005
11. Federici S, Sormani M, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:799-805. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206580
12. International Study Group for Behcet's disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet*. 1990;335:1070-80.
13. Yalcinskaya F, Ozen S, Ozcahar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken509
14. Ter Haar N, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendation for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546
15. Салугина СО, Федоров ЕС, Захарова ЕЮ, Евсикова МД. Семейный случай синдрома Muckle-Wells в российской популяции: первые успехи и терапии ингибитором интерлейкина 1 канакинумабом. Современная ревматология. 2015;9(1):66-71 [Salugina SO, Fedorov ES, Zakharova EYu, Eysikova MD. A familial case of Muckle-Wells syndrome in a Russian population: The first successes of therapy with the interleukin 1 inhibitor canakinumab. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):66-71. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-66-71
16. Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета у детей. Вопросы современной педиатрии. 2009;8(6):64-70 [Alekbereva ZS. Behcet's disease in children. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2009;8(6):64-70 (In Russ.)].
17. Кузьмина НН, Федоров ЕС, Салугина СО, Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета у детей (российский опыт). Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):312-8 [Kuzmina NN, Fedorov ES, Salugina SO, Alekbereva ZS. Behcet's disease in children: Russian experience. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):312-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-312-318
18. Marshall KM, Edwards GS, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:658-9. doi: 10.1097/00006454-198909000-00026
19. Padeh S, Breznjak N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr*. 1999;135:98-101. doi: 10.1016/S0022-3476(99)70335-5
20. Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *J Pediatr*. 1985;107(5):689-93. doi: 10.1016/S0022-3476(85)80394-2