

# ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

## Аутовоспалительные заболевания у детей — современный взгляд на проблему

*Н.Н.Кузьмина, Е.С.Фёдоров, Г.Р.Мовсисян, С.О.Салугина  
НИИ ревматологии РАМН, Москва*

Аутовоспалительными заболеваниями (синдромами) человека (Human autoinflammatory disease-HIDS) называют гетерогенную группу редких, генетически детерминированных состояний, характеризующихся непровоцируемыми приступами воспаления и проявляющихся лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин [1]. Аутовоспалительные синдромы дебютируют чаще всего в детском возрасте, иногда на первом году жизни, и поэтому являются в первую очередь педиатрической проблемой. Большинство заболеваний из указанной группы относятся к редкой патологии. Однако это во многом обусловлено трудностью диагностики и плохим знанием указанных заболеваний педиатрами во всём мире. Между тем как реальный шанс встретить пациента с подобной патологией есть у каждого практикующего педиатра, в том числе в России.

Аутовоспалительные синдромы представляют собой важную дифференциально-диагностическую проблему в кругу заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, прежде всего инфекционных болезней, сепсиса, разнообразной ревматической патологии, онкологических заболеваний, т.е. тех состояний, при которых точный диагноз очень важен и ответственный. Также многие аутовоспалительные заболевания сами по себе имеют серьёзный прогноз, и для больных с этими заболеваниями своевременно поставленный диагноз и адекватно подобранная терапия являются буквально жизненно важными. Кроме того, указанные состояния являются прекрасной моделью для изучения и более углублённого понимания процесса воспаления, поскольку для многих из них точно установлена генетическая причина и подробно изучен патогенез. Более того, оказалось, что механизмы, ответственные за развитие аутовоспалительных синдромов, являются общими для многих других широко распространённых заболеваний, таких как ряд инфекций,

подагра, системная форма ювенильного артрита (ЮА). Поэтому изучение аутовоспалительных синдромов будет способствовать лучшему пониманию и, следовательно, более эффективному лечению ряда тяжёлых и распространённых воспалительных заболеваний самой различной природы.

Началом изучения проблемы аутовоспалительных синдромов можно считать 1948 г., когда Н.А.Reiman описал пациентов с периодической лихорадкой, начавшейся в детском возрасте и персистирующей в течение нескольких лет и десятилетий с циклами определённой продолжительности, предложив для выделенной им патологии термин «периодическая болезнь» [2]. Значительный прогресс в изучении аутовоспалительных синдромов произошёл в последнее двадцатилетие XX века и был обусловлен стремительным развитием молекулярной биологии и молекулярной медицины, установившей генетическую природу указанных состояний. Список аутовоспалительных синдромов был увеличен до 4 и стал включать в себя, кроме семейной средиземноморской лихорадки, гипер-IgD –синдром (Hyper-Immunoglobulinemia D- syndrome – HIDS), синдром периодической лихорадки, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic fever Syndrome –TRAPS), и синдром Макл-Уэлса (Makle –Wells syndrome –MWS). В последующем список болезней этой группы периодически расширялся. Вариант современной классификации аутовоспалительных синдромов представлен в табл. 1 [1,4].

P. Fietta указывает, что термин «аутовоспаление» был предложен D.Kastner и J.O'Shea в конце XX столетия [1,4]. Таким образом, концепция аутовоспалительных процессов в основном сформировалась. В настоящее время всё чаще высказывается гипотеза, что к аутовоспалительным по своей природе заболеваниям могут быть отнесены такие хорошо известные нозологии ревматологической рубрики, как подагра, системная форма ЮА и болезнь Бехчета.

Аутовоспалительные синдромы характеризуются рядом общих патогенетических и клинических черт, которые указаны в табл. 2 и 3.

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, 34а,  
НИИ ревматологии РАМН  
Тел.: 8-499-614-44-64

Таблица 1

**ВАРИАНТ КЛАССИФИКАЦИИ  
АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

1. **Врождённые периодические лихорадочные синдромы**
  - Семейная средиземноморская лихорадка.
  - Гипериммуноглобулинемия D и периодический лихорадочный синдром
  - TRAPS-синдром
2. **Семейные уртикарные синдромы**
  - Семейная холодовая крапивница
  - Синдром Макл-Уэлса
3. **Комплемент-зависимые заболевания**
  - Врождённый ангионевротический отёк.
4. **Гранулематозные заболевания**
  - Хронический гранулематозный синовит с увеитом и краниальной нейропатией (синдром Блау)
5. **Метаболические заболевания**
  - Подагра.
  - Семейный хондрокальциноз (псевдоподагра)
6. **Болезни накопления**
  - Болезнь Гоше
  - Болезнь Херцманского-Пудлака
1. **Фиброзирующие заболевания**
  - Идиопатический лёгочный фиброз
7. **Синдромы васкулита**
  - Болезнь Бехчета

Таблица 2

**ОБЩИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СИНДРОМОВ**

1. Причина (для большинства синдромов) – наличие одного мутантного гена
2. Наличие генов-«модификаторов» течения заболевания, мутации которых меняют течение заболевания (утяжеляют или ослабляют его)
3. Заболевания встречаются преимущественно в определённых этнических группах
4. Основное звено патогенеза – гиперактивация систем естественного (антигеннеспецифического) иммунитета
5. Ведущий медиатор воспаления – ИЛ-1 $\beta$
6. Гиперпродукция острофазовых реактантов – СРБ, сывороточного амилоида А и др., лейкоцитоз с нейтрофилёзом

Таблица 3

**ОБЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ  
АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СИНДРОМОВ**

1. Рецидивирующие атаки лихорадки
2. Воспаление серозных оболочек
3. Мышечно-суставная симптоматика
4. Разнообразные сыпи воспалительной природы
5. Возможное развитие амилоидоза
6. Высокие лабораторные показатели активности воспаления

**Семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever –FMF)**

Исторически первой из аутовоспалительных болезней была описана семейная средиземноморская лихорадка – Familial Mediterranean Fever (FMF). Первое описание пациентов с FMF было сделано в 1908 г. Janeway и Mosenthal. [цит. по 5] В Советском Союзе большой вклад в изучение FMF (периодической болезни) внесла школа

Е.М.Тареева (О.М. Виноградова) [6]. FMF является самым распространённым аутовоспалительным синдромом. В мире им страдают более 100 000 пациентов. Заболевание встречается преимущественно в определённых этнических группах, относящихся к народам средиземноморского бассейна: у евреев-сефардов, арабов, турок, армян [7]. Также значительное, хотя и менее частое, чем в вышеуказанных популяциях, число случаев отмечено среди греков, итальянцев, бельгийцев[6]. За счет миграции населения носители мутантных генов распространились по всему миру: пациенты с FMF встречаются в Северной и Западной Европе, Америке и даже в Австралии. FMF является аутосомно-рецессивным заболеванием. Причина её развития – наличие мутантного гена MEFV (MEditerranean FeVer), расположенного на коротком плече 16-й пары хромосом [6,8,9]. В настоящее время известны не менее 100 мутаций указанного гена [7]. Большинство из них расположено в 10-м экзоне гена MEFV, кодирующем С-терминальный домен V30.2[7]. Наиболее распространёнными являются мутации M694V (замена кодона метионина на валин в 694-ом положении) и V726A (замена кодона валина на аланин в 726-ом положении) [5,7]. Мутация M694V предрасполагает к более тяжёлому течению заболевания и более высокому риску развития амилоидоза. [5] Существует весьма обоснованная и принятая большинством исследователей гипотеза об «эффекте основателя» в отношении FMF: предполагается, что обе наиболее распространённые мутации MEFV возникли у одного индивидуума, жившего 2 500 лет назад в Месопотамии, а все носители указанных аллельных вариантов гена MEFV являются его прямыми потомками[9]. К другим распространённым мутациям, расположенным в 10-ом экзоне, относятся M694I, M680I, V726A [7]. Распространённой мутацией, ассоциированной с FMF, является также E148Q, расположенная во 2-ом экзоне. Указанная мутация ассоциируется с лёгким, доброкачественным течением заболевания [1]. В Испании открыта мутация H478Y, которая характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и связывается с более тяжёлым течением заболевания, большим риском развития амилоидоза, а также резистентностью к лечению колхицином [1,10,]. Кроме того, в отношении FMF наиболее изучено действие генов-“модификаторов”. Установлена связь мутаций гена  $\alpha$ -цепи молекул HLA I класса с тяжестью течения FMF и гена, кодирующего SAA (SAA 1 $\alpha$ / $\alpha$ -генотип), с риском развития амилоидоза при этом заболевании [1,11].

Ген MEFV кодирует белок пирин (маренострин), преимущественно экспрессирующийся в клетках миелоидного ряда, в частности в нейтрофилах, и моноцитах [5]. Функция данного белка во многом не изучена, но известно, что он, вместе с продуктом CIAS1 – гена – криопирином, относится к суперсемейству белков, содержащих «домен

клеточной смерти». Как пирин, так и криопирин содержат вышеуказанный N-терминальный домен, состоящий примерно из 90 аминокислот, который взаимодействует с общим адапторным белком, называемым апоптоз-ассоциированным крапчато-подобный белок, содержащий CARD (Apoptosis-associated speck-like protein containing CARD – ASC). Благодаря этому взаимодействию происходит активация каспазы 1 – фермента, участвующего в генерации апоптоза, а также осуществляющего превращение (процессинг) неактивной формы – про-ИЛ1-1β (про-ИЛ1-1β) – в активную форму – ИЛ-1β – важнейшего провоспалительного цитокина. Кроме того, есть данные об участии этого взаимодействия в активации другого провоспалительного фактора – ядерного фактора κB (Nuclear Factor κB – NFκB) [12]. Кроме того, при изучении патогенеза FMF показано, что в наибольшей степени происходит гиперактивация Th1-лимфоцитов [13,1]. Во время атаки болезни у пациентов отмечается возрастание сывороточных уровней ИЛ-6, фактора некроза опухоли-α (ФНОα), растворимых рецепторов к ФНО с массой 55 кДа (ppФНО55) и ppФНО75, ppИЛ-2, т.е. тех же цитокинов, которые обуславливают развитие хронических воспалительных заболеваний суставов. Более того, вне обострения у пациентов с FMF отмечаются повышенные сывороточные уровни интерферона-γ (ИФНγ), повышение экспрессии мРНК ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8 в циркулирующих лейкоцитах, что может указывать на непрерывно текущее субклиническое воспаление. Даже у здоровых гетерозигот – носителей мутантного гена отмечается повышение сывороточного уровня ИФНγ по сравнению с контролем [1,14]. Следует также указать, что у пациентов с FMF вне обострения отмечается повышение сывороточного уровня растворимых Fas-рецепторов, что может указывать на нарушение апоптоза полиморфноядерных лейкоцитов у данных индивидуумов [1,15].

Дебют заболевания почти у 75-89% пациентов с FMF относится к возрасту до 20 лет [7]. Клиническая характеристика синдрома приведена в табл. 4

Таблица 4  
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА FMF [5,7,16].

1. Эпизоды лихорадки до 40<sup>o</sup>C и выше продолжительность 6-96 часов
2. Интервал между атаками – 3-4 недели
3. Асептический перитонит – острая абдоминальная боль (95%)
4. Плеврит – острая боль в грудной клетке (30%)
5. Перикардит (<1%)
6. Артрит, как правило – моноартрит коленного сустава со значительным выпотом (75%)
7. Эризепилоид-подобная сыпь на голенях и стопах
8. Отёк и болезненность мошонки у молодых мужчин

Выраженность вышеперечисленной симптоматики, как и сочетание симптомов, могут варьировать у различных пациентов. Есть ряд больных,

у которых единственным проявлением заболевания являются периодически повторяющиеся атаки лихорадки. В комбинации симптомов у большинства пациентов присутствует абдоминальная боль, варьирующая от лёгкой/умеренной боли до картины «острого живота». Нередко абдоминальная боль сопровождается тошнотой, рвотой, диареей или, наоборот, запором. Артрит, кроме коленных, может развиваться в тазобедренных и голеностопных суставах. Хронический деструктивный артрит (5-10% от всех суставных поражений) и мигрирующий полиартрит относятся к редким проявлениям заболевания [18,19]. У небольшого числа пациентов формируется картина, напоминающая спондилит, всегда HLA B27-негативный, с минимальными рентгенологическими изменениями [1,3,16,21]. К нечастым проявлениям FMF относится миалгия, главным образом мышц голеней [1]. У пациентов с FMF может отмечаться спленомегалия [17].

*Данные лабораторных методов исследования у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой*

Во время атаки заболевания у пациентов отмечается повышение острофазовых реактантов: СОЭ, сывороточных концентраций СРБ, SAA, гаптоглобина. Характерен лейкоцитоз с нейтрофилёзом. У 2/3 больных отмечается повышение (но в меньшей степени) острофазовых показателей и вне атак. У ряда пациентов-носителей определенных мутантных аллелей имеется повышение плазменных уровней IgD. Во время атаки может быть транзиторная микрогематурия и протеинурия, но стойкая протеинурия 0,5 г/сут и выше у пациента с FMF с высокой степенью вероятности указывает на развитие амилоидоза почек [1,3,5,7,16,17].

Основным осложнением, от которого в доколхициновую эпоху погибали больные с FMF, является АА-амилоидоз. Наиболее частой локализацией являются почки. Может также развиваться амилоидоз ЖКТ, печени, селезёнки, редко – сердца, яичек и щитовидной железы [1,5,7,12,17].

*Диагностика семейной средиземноморской лихорадки*

Как подчеркивают большинство авторов, диагноз FMF является в первую очередь клиническим. Очень важен тщательно собранный генеалогический анамнез. Особое внимание необходимо обратить на наличие периодических подъемов температуры тела у родственников и случаев смерти от почечной недостаточности в семье. Необходимо также принимать во внимание этническую принадлежность пациента, но при этом помнить, что заболевание может встречаться и вне характерных этнических групп. Определённым подспорьем в диагностике может служить молекулярно-генетическое типирование характерных мутаций гена MEFV. Однако надо совершенно четко представлять себе, что данные генетического исследования не являются абсолютными, поскольку большинству

лабораторий доступно только определение наиболее частых, типичных мутаций, кроме того, список мутаций гена MEFV постоянно расширяется, т.е. не все патогенные мутации известны на сегодняшний день. Поэтому отрицательный результат типирования не должен служить основанием для того, чтобы отвергнуть диагноз FMF [1,3,5,7,17]. Предложены диагностические критерии FMF, которые, однако, адаптированы для популяций с высокой частотой встречаемости данного синдрома. Наиболее используемые критерии Тель-Хашомера [21] приведены в табл.5

Таблица 5

**КРИТЕРИИ ТЕЛЬ-ХАШОМЕРА ДЛЯ СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКИ**

Большие критерии	Малые критерии
1. Рецидивирующая лихорадка с артритом и/или серозитом	1. Рецидивирующие атаки лихорадки
2. АА-амилоидоз в отсутствие др. предрасполагающих заболеваний	2. Эризепилоид - подобная сыпь
3. Положительный эффект лечения колхицином	3. Случаи семейной средиземноморской лихорадки у родственников первой степени родства.

Определённый диагноз: 2 больших или 1 большой и 2 малых критерия.

Вероятный диагноз: 1 большой и 1 малый критерий.

*Лечение семейной средиземноморской лихорадки*

Основой лечения пациентов с FMF является колхицин. С 1972 г., когда лечение колхицином было внедрено в широкую клиническую практику, прогноз у этих пациентов коренным образом изменился в лучшую сторону. Даже в тех случаях, когда колхицин не предотвращает рецидивы симптомов заболевания, он значительно снижает риск развития амилоидоза. Рекомендуемые дозы препарата составляют 0,5 мг/сут у детей в возрасте до 5 лет, 1 мг/сут у детей от 5 до 10 лет, 1,5 мг/сут у детей старше 10 лет. Максимальной суточной дозой является 2 мг/сут. Если эта дозировка не предотвращает развития атак, её дальнейшая эскалация не имеет смысла [1,5,7,22]. Введение колхицина в клиническую практику в корне изменило прогноз: у пациентов, получающих данный препарат, вероятность развития амилоидоза практически нулевая [17]. В качестве симптоматического средства во время атак используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [7]. В лечении хронического артрита при FMF применяется интерферон-α в дозе 4,5 млн ЕД дважды в неделю в комбинации с колхицином [19]. С развитием средств биологической терапии в лечении FMF с успехом стали использоваться препараты, блокирующие функции ИЛ-1 – анакинра, и ФНОα- инflixимаб [24,25].

**Криопирин- ассоциированные периодические синдромы**

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin Assotiated Periodic Syndromes – CAPS) включают в себя семейный холодовой аутовоспалительный синдром/семейную холодовую крапивницу (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/ Familial Cold Urticaria – FCAS/FCU), синдром Макл-Уэлса (Muckle-Wells Syndrome – MWS) и хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease – CINCA/NOMID) [7,26,27]. Все эти три заболевания обусловлены мутацией гена CIAS1, расположенного на длинном плече 1-й пары хромосом и кодирующего белок криопирин, известный также под аббревиатурами NALP3, PYPAF1, CATERPILLER1.1, NLRP3 [7,28,29,30]. Тип наследования заболевания – аутосомно-доминантный. Почти все мутации, вызывающие эти синдромы, являются миссенс-мутациями. Криопирин, как и пирин, мутация которого обуславливает FMF, относится к суперсемейству белков, содержащих «домен клеточной смерти». Криопирин состоит из N-терминального PYRIN-домена, центрального нуклеотид-связывающего NACHT-домена и карбокситерминального лейцин-обогащенного повтора. За исключением одной, все известные мутации гена CIAS1 являются миссенс-мутациями и в большинстве случаев локализируются в 3-м экзоне, кодирующем NACHT-домен. Криопирин после активации, взаимодействуя с другими молекулами, образует в клетке супрамолекулярный комплекс, называемый инфламмосомой. Результатом этих взаимодействий является превращение неактивной формы фермента прокаспазы 1 в его активную форму – каспазу 1, которая, в свою очередь, обеспечивает процессинг неактивной формы про-ИЛ-1β в активную форму ИЛ-1β. Кроме того, взаимодействие криопиринина с апоптоз-ассоциированным крапчатоподобным белком, содержащим CARD (ASC), опосредует активацию NFκB. Все это обуславливает развитие цитокин-индуцированного воспаления. Только у 60% пациентов с CAPS обнаруживается мутация CIAS1-гена, что указывает на генетическую гетерогенность этих трех синдромов [7, 31].

Все три синдрома из группы CAPS характеризуются ранним началом (как правило, на первом году жизни), рецидивирующими эпизодами лихорадки, уртикарной сыпью, широким спектром поражения суставов от артралгий до рецидивирующего и персистирующего артрита при тяжелых вариантах, а также (для синдрома Макл-Уэлса и CINCA/NOMID) поражением центральной и периферической нервной системы. Представляемые ранее как самостоятельные нозологии, ныне, с открытием их общей генетической основы, они рассматрива-

ются как клинические варианты одной болезни, при этом семейная холодовая лихорадка (FCAS/FCU) является самой лёгкой формой, синдром Макл-Уэлса занимает промежуточное положение, а CINCA/NOMID является самым тяжёлым вариантом заболевания.

**Семейный холодовой аутовоспалительный синдром/семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria –FCAS/FCU)**

Это заболевание проявляется провоцируемыми воздействием холода эпизодами лихорадки, сыпи по типу крапивницы и артралгиями. Кроме того, атаки могут сопровождаться конъюнктивитом, потливостью, сонливостью, головной болью, мучительной жаждой и тошнотой. Симптомы возникают через 1-2 часа после воздействия холода, достигают пика чрез 6-8 часов после начала и исчезают через 24 часа. Даже легкое воздействие холода (проветривание комнаты) может спровоцировать приступ. Эпизоды более часты в холодное время года. Дебют заболевания в 95% случаев – в первые 6 месяцев жизни, часто с рождения. Случаи амилоидоза при FCAS/FCU исключительно редки [7,16,26].

**Синдром Макл-Уэлса (Muckle-Wells syndrome)**

Атаки при синдроме Макл-Уэлса могут провоцироваться холодом или, наоборот, воздействием высоких температур, а также стрессом, интенсивной физической нагрузкой. Дебют заболевания может быть как в детском возрасте, так и во взрослом состоянии. Лихорадочный синдром присутствует не во всех случаях. Типичным является суставной синдром, варьирующий от коротких эпизодов артралгий до рецидивирующих артритов крупных суставов. Частым симптомом во время атак является конъюнктивит. Нейросенсорная глухота – один из ведущих диагностических признаков – в 2/3 случаев развивается у старших детей, подростков. Редко отмечаются головные боли и отек соска зрительного нерва. Очаговая неврологическая симптоматика при синдроме Макл-Уэлса не описана. Частым осложнением является АА-амилоидоз (20-40% случаев) [7,16,26,32].

**CINCA/NOMID**

CINCA/NOMID является наиболее тяжелой формой CAPS-синдромов. Дебютирует на первом году жизни, во многих случаях – с рождения. Имеет ряд сходных черт с системной формой ЮА и первоначально был описан как особый вариант этого заболевания со сверхранним началом. Для заболевания, наряду с эпизодами лихорадки, характерна сыпь по типу крапивницы. Типичным является поражение суставов, варьирующее от эпизодов артралгий до транзиторного неэрозивного артрита – у 2/3 пациентов. У 1/3 больных отмечается ускоренный рост метафизов и эпифизов длинных трубчатых костей и быстрая оссификация ядер окостенения, что приводит к выраженной деформации суставов,

суставным болям и выраженному нарушению функции. Наиболее характерно при этом симметричное поражение коленных, голеностопных, локтевых и лучезапястных суставов. Поражение нервной системы имеет место практически у всех пациентов. Отмечаются длительные головные боли, вызываемые хроническим асептическим менингитом. В ряде случаев головная боль сопровождается рвотой и отёком соска зрительного нерва. Типичным проявлением является нейросенсорная тугоухость. Иногда может развиваться спастическая диплегия и эпилептиформный синдром. В ряде случаев отмечается выраженное нарушение психического развития, задержка формирования высших когнитивных психических функций. Повышение внутричерепного давления приводит к позднему закрытию переднего родничка, развитию гидроцефалии, характерной форме лба и носа. Поражение глаз представлено передним (50%) и задним увеитом (20%). Может развиваться атрофия зрительного нерва. Результатом поражения глаз может быть слепота. Частым осложнением и причиной гибели пациентов является АА-амилоидоз [16,26].

*Данные лабораторных методов исследования у пациентов с CAPS.* Характерным для всех трёх синдромов является повышение острофазовых показателей (СОЭ, СРБ, SAA и т.д.), лейкоцитоз. У больных с синдромом Макл-Уэлса и CINCA/NOMID повышение острофазовых показателей может быть постоянным. Для них типично развитие анемии хронического заболевания. Исследование спинномозговой жидкости при CINCA/NOMID выявляет плеоцитоз и повышение концентрации белка [7,16,26].

*Лечение пациентов с CAPS*

Традиционное лечение заключалось в предупреждении воздействия холода и назначении НПВП во время атак у пациентов с FCAS/FCU, использовании высокодозовой терапии глюкокортикоидами (ГК) у пациентов с FCAS/FCU, синдромом Макл-Уэлса и CINCA/NOMID [7,26]. Указанная терапия могла облегчить проявления и даже прервать атаку, но не меняла течение заболевания и прогноз, который у пациентов с синдромом Макл-Уэлса и особенно CINCA/NOMID в эпоху до внедрения биологической (антицитокиновой) терапии был печальным. Положение коренным образом улучшилось с началом широкого использования препарата рекомбинантных растворимых антагонистов рецепторов к Ил-1 – анакинра. Препарат у данных пациентов вводится ежедневно подкожно в дозе 1 мг/кг. Эффект лечения пациентов с CINCA/NOMID этим препаратом был столь очевиден, что контролируемые испытания не могли быть проведены по этическим соображениям [32,33,34,35].

**TRAPS-синдром**

Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (TNF-receptor-associated periodic syndrome -TRAPS)

был впервые описан в 1982 г. на примере большой ирландской семьи [36]. Является классической моделью заболевания, обусловленного нарушением рецептора к цитокину. Заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, обусловлено мутацией гена TNFRSF1A, расположенного на коротком плече 12-й пары хромосом и кодирующего рецептор I типа (55 кДа) для ФНО. Большинство мутаций локализуется в первых двух цистеин-обогащенных N-терминальных экстрацеллюлярных доменах белка [1,16,37]. К настоящему времени известно не менее 60 патологических мутаций гена TNFRSF1A, ассоциированных с TRAPS, подавляющее большинство их является миссенс-мутациями. Наиболее частой и типичной мутацией является R92Q, характеризующаяся максимальной пенетрантностью. Другая частая мутация – R46L, для которой характерна неполная пенетрантность [16]. В результате мутации не происходит сшивания (шеддинга) рецептора с клеточной поверхности после его активации ФНО, что приводит к усиленной передаче сигнала ФНО в клетку и, таким образом, к гиперактивации воспалительного ответа. У большинства, но не у всех, пациентов с TRAPS отмечается снижение концентрации ррФНО 55 кДа в крови, причем не только во время приступов, но и в промежутках между ними, что служит характерной лабораторной находкой при этом заболевании. У ряда пациентов концентрация ррФНО 55 кДа парадоксально нормальна во время атаки. Степень снижения плазменной концентрации ррФНО 55 кДа коррелирует с тяжестью приступов и степенью активности лабораторных показателей воспаления. Следует отметить, что не все носители мутантных генов, даже в семьях, имеющих повторные случаи TRAPS, развивают клинику заболевания и не у всех пациентов с клиникой TRAPS и нарушенным шеддингом рФНО 55 кДа выявляется патологическая мутация. Это указывает на генетическую гетерогенность синдрома и наличие факторов, модифицирующих развитие заболевания у носителей патологического гена. Высказывается гипотеза, что носители мутантных аллелей TNFRSF1A, у которых не развивается клиника TRAPS, предрасположены к развитию широкого круга воспалительных заболеваний, в частности РА [3,5,7,16,37].

Изначально случаи TRAPS были описаны среди ирландцев и шотландцев. Однако к настоящему времени носители патологических мутаций гена TNFRSF1A, страдающие TRAPS, выявлены в различных этнических группах, включая афро-американцев, пуэрториканцев, французов, бельгийцев, датчан, португальцев, итальянцев, арабов, евреев, немцев, финнов [3] и японцев [38].

#### Клиника TRAPS

Средний возраст начала заболевания – 3 года, заболевание может начаться в возрасте от 2 недель жизни до 53 лет. Продолжительность атаки 5–6 недель, хотя описаны короткие атаки продолжи-

тельностью 2–3 дня, средний интервал между атаками – 21 день, но он может варьировать в широких пределах. Основные симптомы представлены в табл.6

Клиническая картина variabelьна. Наиболее

Таблица 6

#### КЛИНИКА TRAPS [3,5]

1. Лихорадка
2. Миалгии высокой интенсивности, болезненность мышц при пальпации (почти 100% пациентов)
3. Болезненные высыпания на туловище и конечностях с тенденцией к миграции в дистальном направлении (> 60%). Сыпь представлена эритемой и отёчными бляшками
4. Интенсивная абдоминальная боль, напоминающая «острый живот», в ряде случаев служащая основанием для лапаротомии. Боль может сопровождаться запором или диареей, тошнотой, рвотой
5. Конъюнктивит, сопровождающийся сильной болью, периорбитальный отёк. Редко – увеит, ирит
6. Боль в груди (50%), асептический плеврит
7. Артралгии в крупных суставах, редко – артриты (асимметричные моноолигоартриты крупных суставов), тендиниты (единичные случаи)
8. Боль в области мошонки
9. Головная боль

типичными симптомами являются лихорадка, мышечные боли, боли в животе, сыпь, часто располагающаяся в области болезненных групп мышц, конъюнктивит. У некоторых больных клиническая картина может исчерпываться лихорадкой и слабыми мышечными болями, в отдельных случаях единственным проявлением болезни является лихорадка.

Самым грозным осложнением TRAPS является АА-амилоидоз (25% больных), приводящий к почечной или печеночной недостаточности, которые являются основными причинами гибели этих пациентов [5].

*Данные лабораторных методов исследования у пациентов с TRAPS*

Характерно повышение острофазовых показателей – СОЭ, СРБ, гаптоглобина, фибриногена и ферритина. Указанные параметры могут сохраняться повышенными и во внеприступный период. Типичны лейкоцитоз с нейтрофилёзом, тромбоцитоз, снижение уровня гемоглобина. Характерно повышение уровня иммуноглобулинов, в частности Ig A; у некоторых пациентов отмечается повышение уровня IgD, который, однако, никогда не достигает уровней, характерных для гипер-IgD-синдрома:  $\geq 100$  МЕ/мл. Типичной лабораторной находкой у пациентов с TRAPS является снижение уровней ррФНО 55 кДа ниже 1 пг/мл. Однако иногда уровень этих рецепторов в крови может достигать нормальных значений в период атак [3,5].

#### Лечение TRAPS

Для купирования приступов используются ГК в дозах более 20 мг/сут по преднизолону у взрослых пациентов. Отмечается вторичная неэффектив-

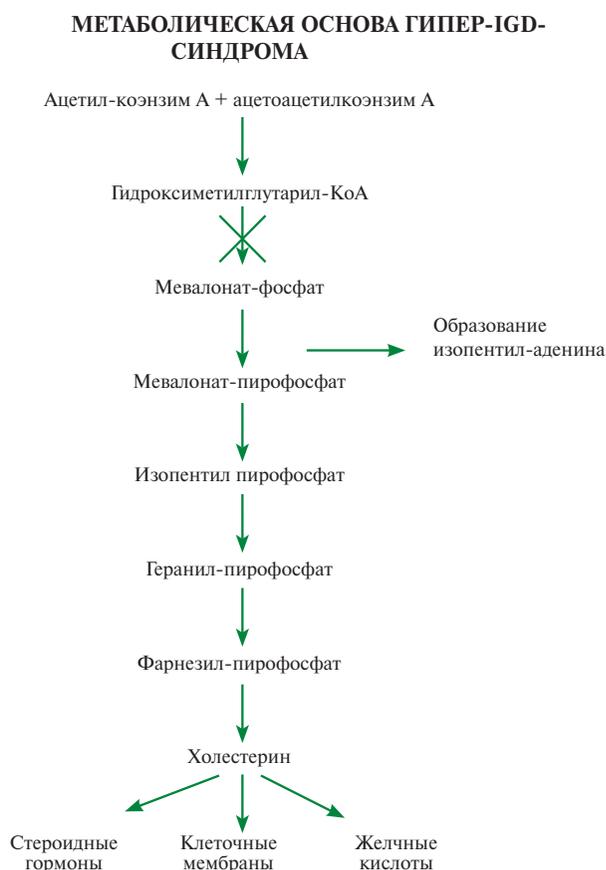
ность этих препаратов, требующая эскалации дозы. В лёгких случаях возможно применение НПВП. Попытки использования в лечении больных колхицина, метотрексата, азатиоприна не дали результата [5].

Имеются многочисленные данные об эффективности препарата анти-ФНО терапии – этанерцепта (Энбрел) в лечении данного состояния. Препарат представляет собой химерные растворимые рецепторы II типа к ФНО. Лечение указанным препаратом по 25 мг дважды в неделю, по данным ряда авторов, быстро обрывает приступ и приводит к длительной ремиссии [5,7,39, 40].

### Гипер-IgD-синдром

Данный синдром был впервые описан в качестве самостоятельной нозологической единицы J.W.M. van der Meer в 1984 г. [41]. Данный синдром относится к аутосомно-рецессивным заболеваниям и обусловлен мутацией гена, расположенного на длинном плече 12-й пары хромосом и кодирующего фермент мевалонат-киназу. Наиболее частой мутацией является V377I (>80% описанных случаев) [5, 42]. Основная этническая распространённость – голландцы, датчане, французы [5]. Указанный фермент принимает участие в синтезе холестерина и родственных соединений липидной природы (стероидов, желчных кислот, компонентов клеточных мембран, липидных компонентов соединений липопротеидной природы). Метаболический дефект

Схема 1



при этом синдроме показан на схеме 1. Повышение уровня иммуноглобулина D –IgD, давшее название синдрому, по видимому, не играет сколь-нибудь существенной роли в патогенезе заболевания и рассматривается как эпифеномен, свидетельством чему являются случаи с типичной клиникой указанного синдрома, обнаружением мутации гена мевалонат-киназы (МВК) и нормальными сывороточными уровнями IgD. Для объяснения механизма формирования заболевания предложены гипотезы, объясняющие развитие атак накоплением мевалоновой кислоты или недостатком изопреноидов, путь образования которых нарушается при дефиците активности мевалонат-киназы, что наглядно показано на схеме. В результате этого происходит нарушение посттрансляционных изменений ряда белков, относящихся к липопротеидам и выполняющих функции внутриклеточных сигнальных молекул (Ras, малые гуанозин трифосфат связывающие протеины). В исследованиях in vitro показана избыточная секреция ИЛ-1β лейкоцитами, полученными от пациентов с гипер-IgD синдромом [12]. На ведущую роль ИЛ-1β в патогенезе гипер-IgD синдрома указывает и положительный эффект лечения анти-ИЛ-1 препаратом – анакинрой, о чем будет сказано ниже [43]. Следует указать, что мутации гена мевалонат-киназы обуславливают развитие двух заболеваний: гипер-IgD-синдрома, для которого характерно небольшое снижение активности данного фермента, и мевалоновой ацидурии, характеризующейся почти полным отсутствием его активности. Мевалоновая ацидурия относится к очень редким наследственным заболеваниям и проявляется задержкой физического и психомоторного развития, гипотонией, атаксией и формированием катаракты.

Клиническая характеристика гипер-IgD синдрома

Таблица 7

### КЛИНИКА ГИПЕР-IgD СИНДРОМА [5]

- Начало- как правило с первых лет жизни
- Высокая рецидивирующая лихорадка с ознобом
- Продолжительность лихорадочных эпизодов – 4-6 дней
- Шейная лимфаденопатия с болезненными лимфузлами
- Боль в животе, рвота, диарея
- Гепатоспленомегалия
- Головная боль
- Артралгии, артрит крупных суставов (не деструктивный)
- Сыпь – пятнисто-папулезная, уртикарная, редко – петехиально- пурпурная
- Оральные и генитальные язвы

рома дана в табл. 7 [5]

В качестве диагностических тестов используется (в соответствии с наименованием синдрома) определение IgD в сыворотке крови. Диагностическое значение имеет повышение уровня IgD до 100 МЕ/мл и более, выявленное двухкратно. [5] Кроме того, при указанном синдроме у 80% пациентов отмечается повышение уровня IgA [5] Подтверждает диагноз

выявление мутаций гена MBK. Повышение концентрации мевалоновой кислоты в моче во время приступов, хотя и весьма характерно для HIDS, не имеет существенного значения в клинической практике из-за методических сложностей её определения. Во время атак болезни отмечается повышение острофазовых реактантов (лейкоцитоз, повышенные концентрации СРБ и сывороточного амилоида А) [5]. Активность заболевания отражает также повышение концентрации неоптерина в моче [5,44].

#### Лечение HIDS

Лечение HIDS остаётся проблематичным. Попытки использования в терапии колхицина, талидомида, иммуносупрессантов не увенчались успехом. Скромные результаты показало использование препарата из группы статинов (ингибиторов 3-гидрокси-метил-глутаририл-Коэнзим А-редуктазы) – симвастатина. Наиболее обнадеживающие результаты дало использование биологических агентов – этанэрцепта и анакинры [5,43, 45].

Для купирования симптоматики приступов используются НПВП [5,7].

#### Прогноз

Прогноз при HIDS вполне благоприятный – амилоидоз, по данным Неймейгенского регистра пациентов, развивается менее чем у 3% пациентов. Атаки могут не возобновляться в течение месяцев и даже лет. Артрит при HIDS не является деструктивным и не приводит к инвалидизации. В то же время полное излечение от заболевания представляется на сегодняшний день проблематичным [5,7].

#### PFAPA-синдром

Указанный синдром описан Marshall с соавт. в 1987 и 1989 гг. Название синдрома представляет собой аббревиатуру из его основных клинических проявлений: периодической лихорадки (Periodic Fever), афтозного стоматита (Aphthous stomatitis), фарингита (Pharyngitis) и шейного лимфаденита (Adenitis) [7, 46].

Этиология заболевания точно не установлена. Генетическая природа (конкретный мутантный ген) не выявлена [7].

Цитокиновый профиль при данном заболевании, изученный на небольшой группе пациентов, выявил повышение сывороточных уровней ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-12p70, в том числе и в период между атаками, что свидетельствует о постоянно текущем субклиническом воспалении. В момент атаки отмечается выраженное возрастание уровней ИЛ-6 и ИФН $\gamma$ , притом что уровень ИЛ-4 у пациентов с PFAPA ниже, чем в контроле, а уровень ИЛ-10 сопоставим с контрольной группой. Всё это указывает на преобладание Th1-ответа при данном заболевании. Согласно имеющейся гипотезе, именно гиперпродукция ИФН $\gamma$  и подавление им образования ИЛ-4 и ИЛ-10 – цитокинов с противовоспалительными эффектами ответственны за разви-

тие симптоматики [47]. К ноябрю 2006 г. в мировой литературе было описано 254 пациента с указанным синдромом. Средний возраст дебюта 2,8 лет (варьирует от 6 недель жизни до 14 лет) [46].

Таблица 8

#### СИМПТОМАТИКА СИНДРОМА PFAPA [46]

- Внезапно возникающая лихорадка до 38,5-41 $^{\circ}$ C, продолжительностью 4-5 дней с интервалами 3-5 недель (100% пациентов)
- Фарингит (78%)
- Шейный лимфаденит (69%)
- Афтозный стоматит (51%)
- Артралгии (33%)
- Желудочно-кишечная симптоматика – редко
- Сыпь – редко

Симптоматика PFAPA представлена в табл.8

При лабораторном исследовании в момент атаки обнаруживаются небольшие лейкоцитоз и повышенные СОЭ, нормализующиеся в период между атаками. Также отмечается небольшое повышение уровней IgA, IgM, IgG при нормальном значении IgD.

#### Лечение синдрома PFAPA

Использование ГК перорально в момент атаки оказывает «драматический» эффект – симптоматика приступа обрывается. Этот эффект ГК может рассматриваться как диагностический тест. Используемые дозировки 1-2 мг/кг/сут по преднизолону. Однократного приёма указанной дозы препарата достаточно для того, чтобы оборвать приступ. Для профилактики атак предпринимались попытки использования блокатора H $_2$  – рецепторов гистамина – циметидина, а также проведение тонзиллэктомии с противоречивыми результатами [46].

Прогноз при синдроме PFAPA вполне благоприятный: по различным данным, у 41% пациентов фебрильные эпизоды прекращаются, у других пациентов с возрастом удлиняются интервалы между приступами, сами атаки становятся более лёгкими. Развитие амилоидоза не описано. В качестве крайне редких осложнений у пациентов с синдромом PFAPA описаны развитие асептического энцефалита с судорожным синдромом, задержка психического развития [7, 46].

#### PARA- синдром

Синдром стерильного гнойного артрита, гангренозной пиодермии и акне или PARA-синдром (Pyogenic sterile Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne syndrome) является редким даже среди относительно нечасто встречающихся аутовоспалительных синдромов. Впервые описан J.Jacobs и E.Goetzl в 1975 г. и впоследствии «переоткрыт» N.Lindor в 1997 г. [48,49]. Все известные немногочисленные случаи синдрома PARA описаны среди пациентов европейского происхождения. PARA-синдром относится к аутосомно-доминантным заболеваниям предположительно с полной пенетрантностью [7].

PSTPIP1-ген, кодирующий CD2-антиген, связывающий белок 1 или пролин-серин-треонин-фосфатазвзаимодействующий белок-1 (proline/

serine/threonine phosphatase-interacting protein –1), является причинным геном. Функции PSTPIP1-гена малоизучены, но показана его способность связываться с пирином, что наводит на мысль, что продукт данного гена принимает участие в регуляции ИЛ-1 $\beta$  [7,50,51].

Клиника PAPA-синдрома представлена в табл. 9 [7]

**КЛИНИКА PAPA-СИНДРОМА[7]**

Таблица 9

1. Рецидивирующие артриты с высоким уровнем нейтрофильных лейкоцитов в синовиальной жидкости
2. Лихорадка
3. Гангренозная пиодермия, преимущественно нижних конечностей. Элементы могут возникать в местах небольшой травмы, в т.ч. – хирургического вмешательства
4. Пустулёзные акне
5. Лейкоцитоз, повышение СОЭ

Заболевание дебютирует обычно в раннем детском возрасте, но некоторые симптомы (акне) присоединяются позднее, в подростковом периоде.

Осложнениями заболевания являются выраженный косметический дефект, служащий у ряда пациентов источником тяжелых психологических проблем, развитие инсулин-зависимого сахарного диабета и в результате его – хронической почечной недостаточности.

*Лечение PAPA – синдрома*

Для терапии кожных проявлений PAPA-синдрома используют ретиноиды, часто в сочетании со стероидами. В лечении суставных проявлений синдрома полезны пункции сустава с эвакуацией синовиального выпота и введением ГК. При этом необходимо предварительно убедиться в стерильности синовиальной жидкости [7].

Имеются сообщения об успешном применении препаратов анти-ФНО-терапии – инфликсимаба и этанерцепта, а также антагонистов рецепторов к ИЛ-1 – анакинры [7, 52,53].

**Циклическая нейтропения**

Циклическая нейтропения является исключительно редким заболеванием, обусловленным мутацией гена эластазы нейтрофилов ELA2, расположенного на коротком плече 19 пары хромосом [46].

В основе состояния лежит «арест» в костном мозге созревающих форм миелоцитов, приводящий к транзиторной повторяющейся нейтропении со снижением количества нейтрофилов менее 200/мкл [46].

Заболевание проявляется эпизодами лихорадки в течение 3-5 дней, повторяющимися, как правило, через строго регулярные интервалы в 21 день. Лихорадка часто непосредственно предшествует или возникает сразу после нейтропенического эпизода, сопровождается гингивитом, стоматитом с глубокими болезненными язвами слизистой полости рта, сохраняющимися и после исчезновения лихорадки. Длительность сохранения язв – около 1

недели. Кроме того, отмечается периодонтит, шейная лимфаденопатия, в ряде случаев – диарея.

Наиболее характерные осложнения имеют инфекционный генез – целлюлит, бронхит, синусит, средний отит, возникающие, как правило, во время нейтропенических эпизодов.

*Диагностика циклической нейтропении*

Диагностика указанного синдрома осуществляется при наличии вышеуказанных проявлений и подтверждается выполнением трехкратно общего анализа крови в течение недели, предшествующей очередному лихорадочному эпизоду, при обнаружении в нем абсолютной нейтропении. Для подтверждения состояния необходима биопсия костного мозга.

*Лечение циклической нейтропении*

Для лечения используется рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ).

**Синдром Блау (Blau syndrome)**

Указанный синдром описан Блау в 1985 г. Является весьма редкой патологией. Синдром Блау (СБ) интересен тем, что относится сразу к двум группам болезней – аутовоспалительным синдромам и семейным гранулематозным синдромам. Хотя при СБ не описано поражение кишечника, ряд существенных черт объединяет его с другим хорошо известным гранулематозным заболеванием – болезнью Крона [3].

Установлена генетическая причина СБ, который относится к аутосомно-доминантным заболеваниям и обусловлен мутацией гена каспаз-рекрутирующего домена (Caspase Recruitment Domain) – CARD15-ген, известный также как NOD2 и кодирующий мультидоменный белок – клеточный рецептор, вовлеченный в NF $\kappa$ B-зависимые механизмы воспаления и апоптоза и экспрессирующийся преимущественно на моноцитах, гранулоцитах и дендритных клетках. Мутации этого же гена обуславливают, как установлено в настоящее время, и болезнь Крона. Мутации, ответственные за СБ, локализируются в центральном нуклеотид-связывающем NACHT-домене. Все известные к настоящему времени мутации при СБ являются миссенс-мутациями и вызывают увеличение базальной активности NF $\kappa$ B. Интересен тот факт, что с мутациями в гене CARD15 связывают развитие ювенильного саркоидоза. Как указывалось выше, CARD-белок принимает участие в патогенезе других аутовоспалительных заболеваний – криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS) [3].

Проявления СБ представлена в табл.10 [3]

Таблица 10

**КЛИНИКА СИНДРОМА БЛАУ[3]**

1. Гранулематозное воспаление
2. Артрит
3. Увеит
4. Кожная сыпь

Таблица 11

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СИНДРОМОВ,

Проявления	FMF	HIDS	TRAPS	FCAS/MWS/CINCA-NOMID
Преимущественная этническая принадлежность	Евреи, армяне, арабы, турки	Датчане, французы, голландцы, др народы Европы	Народы Северной Европы (ирландцы, шотландцы)	Повсеместно
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный
Этиологический фактор-Мутантный ген	MEFV (короткое плечо 16-й пары хромосом)	MVK (длинное плечо 12-й пары хромосом)	TNFRSF1A (короткое плечо 12-й пары хромосом)	CIAS1 (длинное плечо 1-й пары хромосом)
Кодируемый мутантным геном белок	Маренострин/пирин	Мевалонат-киназа – фермент пути биосинтеза холестерина и стероидов	Рецептор для ФНО I типа (55 кДа)	Криопирин
Типичный возраст начала	До 20 лет	До 1 года	До 20 лет	До 1 года
Продолжительность атак	1-3 дня	3-7 дней	Чаше более 1 недели	Вариабельна
Кожные проявления	Эризипелоид-подобная сыпь	Макуло-папулёзная сыпь	Центробежные мигрирующие эритематозные пятна, обычно располагающиеся над болезненными мышцами	Крапивница, эритема
Мышечно-скелетные проявления	Чаше – моноартрит	Симметричный полиартрит или олигоартрит, реже – миалгия	Типично – сильные, распространяющиеся мигрирующие миалгии, реже моноартрит	Артралгии, артрит Для CINCA – тяжелые инвалидизирующие деформации эпифизов
Абдоминальные проявления	Стерильный перитонит	«Хирургические» боли в животе	«Хирургические» боли в животе	Не характерны
Др. проявления	Перикардит, отек мошонки	Шейная лимфаденопатия, головная боль, гепатоспленомегалия	Конъюнктивит, периорбитальный отёк	Повышенная чувствительность к холоду, папиллит, увеит, Нейросенсорная глухота Для CINCA – тяжелая неврологическая симптоматика, задержка психического развития, гидроцефалия
Амилоидоз	Часто	Не характерен	Около 25% пациентов	Часто
Лечение	Колхицин	Этанэрцепт?	Глюкокортикоиды, этанэрцепт	Глюкокортикоиды, анакинра

Сыпь располагается на разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей, артрит носит неэрозивный характер [3].

Сводная характеристика основных аутовоспалительных синдромов представлена в табл. 11.

В заключение хочется ещё раз отметить, что, наряду с важным практическим аспектом, изучение аутовоспалительных синдромов имеет огромное фундаментальное значение. Совершенно очевидно, что аутовоспалительные синдромы представляют собой прекрасную модель для изучения воспаления, может быть, центральной проблемы патологии, того процесса, который лежит в основе очень широкого круга болезней, в том числе ревматических. Поэтому для ревматолога изучение аутовоспалительных заболеваний представляет особый

интерес как в теоретическом, так и в практическом плане (системность поражения, закономерное вовлечение в патологический процесс суставов, частое формирование амилоидоза и др.). Учение об аутовоспалительных заболеваниях является динамично развивающейся областью медицинской науки. И хотя «классические» аутовоспалительные синдромы встречаются не так часто, список заболеваний, относящихся к аутовоспалительным, постоянно расширяется. Так, в последние годы установлено, что одно из самых частых ревматических заболеваний – подагра, равно как и другие микрокристаллические артриты, являются по своим механизмам развития аутовоспалительными заболеваниями. Установлено, что моноурат натрия, равно как и пирофосфат кальция, обнаруживаются инфлам-

масомами — супрамолекулярными комплексами, содержащимися в макрофагах и нейтрофилах, в состав которых входят уже упоминавшиеся белки NALP, в т.ч. и криопирин. В результате обнаружения инфламмасомами микрокристаллов инициируется воспалительный каскад, ключевым моментом которого является образование активного ИЛ-1 $\beta$  из неактивного предшественника про-ИЛ-1 $\beta$ . В результате каскадного процесса активации ряда белков: криопирин, ASC, Cardinal и прокаспазы-1 и формирования ими инфламмосомы, возникает активная каспаза, которая и обеспечивает созревание ИЛ-1 $\beta$ . Последний, секретуясь и привлекая другие цитокины, формирует при этих заболеваниях яркую картину воспалительного процесса.

Всё настойчивее высказывается мысль, что к аутовоспалительным синдромам относится и системная форма ЮА [3]. Так, группой исследователей под руководством V.Pascual показана важнейшая роль ИЛ-1 $\beta$  в патогенезе этого заболевания и продемонстрировано успешное применение препарата анти-ИЛ-1 терапии — анакинры при нём. Накапливающиеся факты позволяют говорить о нозологической самостоятельности системного ЮА [7,53].

Аутовоспалительные синдромы как нельзя лучше подходят для изучения механизмов действия препаратов биологической терапии, основанной на блокаде различных компонентов цитокиновой сети, отработки схем их применения. Особое значение в ряду биологических препаратов занимают рекомбинантные антагонисты рецепторов к ИЛ-1 — анакинра. Этот препарат по сути является лекарством выбора при криопирин-ассоциированных периодических синдромах, его использование коренным образом изменило представление о прогнозе этой патологии. С успехом применяется анакинра и при других аутовоспалительных синдромах, а также при системном ЮА.

Весьма интересным аспектом представляется изучение генетических основ хронических воспали-

тельных заболеваний на примере аутовоспалительных синдромов. Учитывая относительно высокую распространённость аллелей, обуславливающих развитие аутовоспалительных синдромов, высказано предположение об их участии, в частности у гетерозигот, в предрасположенности к другим, более частым воспалительным заболеваниям. Так, в большом европейском исследовании, посвященном кардиоваскулярным факторам риска, показано, что из 62 курильщиков, имевших атеросклеротические бляшки в сонных артериях, 9,7% несли аллель R92Q гена TNFRSF1A, предрасполагающий у развитию TRAPS, по сравнению с 2,1% из 338 курильщиков без атеросклеротических бляшек [12]. Также показано повышение частоты встречаемости аллелей R92Q гена TNFRSF1A и E148Q гена MEFV у пациентов, развивших вторичный АА-амилоидоз при других хронических воспалительных заболеваниях. Выявлено нарастание патогенных мутаций MEFV гена у пациентов с болезнью Бехчета [12]. Всё это делает весьма интересным исследование по обнаружению носительства патогенных мутаций генов, ответственных за развитие аутовоспалительных синдромов, у пациентов с системными хроническими воспалительными заболеваниями, в частности, системной формой ЮА.

Таким образом, достижения современной молекулярной медицины, позволившие по-новому подойти к проблеме аутовоспалительных синдромов, существенно расширили представления об этой ранее загадочной группе болезней, выявили её связи с другими, более широко распространёнными хроническими воспалительными заболеваниями, способствовали новому пониманию такого важнейшего общепатологического процесса, как воспаление. Всё вышесказанное, а также реальная возможность встретить пациента с аутовоспалительным синдромом в своей практике, делает актуальным изучение этой группы заболеваний российскими педиатрами ревматологами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fietta P. *Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes* Acta Biol. Ateneo Parmense, 2004, 75, 92-9.
2. Reimann H.A. *Periodic disease A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia.* JAMA, 1948, 136, 239-44.
3. Galeazzi M., Gasbarrini G., Ghirandello A. et al. *Autoinflammatory syndromes.* Clin. Exp. Rheumatol., 2006, 24(suppl.40), 79-85.
4. Galon J., Aksentijevich I., Mc Dermott F., et al. *TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes.* Curr.Opin. Immunol., 2000, 12, 479-86.
5. Drenth G., van der Meer G.W. *Hereditary Periodic fever.* New England J.Med., 2001, 345, 24, 1748-57.
6. Виноградова О.М. *Периодическая болезнь М., Медицина, 1973*
7. Kujik L.M., Hoffman H.L., Neven B., Frenkel J. *Episodic autoinflammatory disorders in children. In Handbook of Systemic Autoimmune Disease, v.6 Pediatrics in Systemic Autoimmune Disease. Ed. R.Cimas, Lehman T. Elsevier, 2008, 119-35.*
8. *The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever.* Nat. Genet., 1997, 17, 25-31.
9. *The International FMF Consortium. Ancient missense mutation in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever.* Cell, 1997, 90, 797-807.
10. Aldea A., Campistol J.M., Arostegui J.I. et al. A

- severe autosomal-dominant periodic inflammatory disorder with renal AA-amyloidosis to the MEFV H478Y variant in a Spanish kindred: an unusual familial Mediterranean fever phenotype or another MEFV-associated periodic inflammatory disorder? *Am.J. Med. Genet.*, 2004, 124, A67-73.
11. Gazeneuve C., Ajrapetyan H., Papin S et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am.J. Med. Genet.*, 2000, 67, 1136-43.
  12. Stojanov S., Kastner D.L. Familial autoinflammatory disease: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2005, 17, 586-99.
  13. Aypar E., Ozen S., Okur H., et al. Th1 polarization in familial Mediterranean fever. *J.Rheumatol.*, 2003, 30, 2011-3.
  14. Notamicola C, Didelot M.N., Seguret F. et al. Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes Immun.*, 2002, 3, 43-5.
  15. Kiraz S., Ertenli I., Ozturk M.A. et al. Increased soluble FAS suggests delayed apoptosis in familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis. *J.Rheumatol.*, 2003, 30, 313-5.
  16. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatol.*, 2004, 43, 410-5.
  17. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur. J. Pediatr.*, 2003, 162, 449-54.
  18. Ince E. Cakar N., Tekin M, et al. Arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol. Int.*, 2002, 21, 213-7.
  19. Ureten K., Calguneri M., Mesut Onat A. et al. Interferon alfa in protracted arthritis of familial Mediterranean fever: a robust alternative for synovectomy. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 64, 1527.
  20. Langevitz P., Livneh A., Zemer D. et al., Seronegative spondyloarthritis in familial Mediterranean fever. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1997, 27, 67-72.
  21. Livneh A., Langevitz P., Zemer D. et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40, 1879-85.
  22. Kalinich T., Haffer D., Niehues T. et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: Literature review and consensus statement. *Pediatr.*, 2007, 119, 474-83.
  23. Frenkel, Kuijk L., Hofhuis W. et al. Anakinra in colchicin resistant Familial Mediterranean Fever in 14<sup>th</sup> European Paediatric Rheumatology Congress. Sept. 5-9, 2007. Istanbul/Turkey. Abstract book. 252.
  24. Metyas S., Arkfeld D.G., Forrester D.M., Ehresmann G.R. Infliximab treatment of Familial Mediterranean Fever and its effect to secondary AA amyloidosis. *J.Clin. Rheumatol.*, 2004, 10, 134-7.
  25. Yuksel S., Yalcinkaya F., Acar B. et al. Clinical improvement with infliximab in a child with amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatol.*, 2006, 45, 1307-8.
  26. Shinkai K., McCalmont T.H., Leslie K.S. Cryopyrin-associated periodic syndrome and autoinflammation. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2007, 33, 1-9.
  27. Барабанова О.В., Щербина А.Ю. Аутовоспалительные заболевания. *Практич. рук. по детским болезням под общ. ред. В.Ф.Коколиной и А.Г.Румянцевца. Том VIII Иммунология детского возраста. Под ред. А.Ю. Щербиной и Е.Д.Пашанова. ИД «Медпрактика-М.*, 2006
  28. Feldman J. Prieur A.-M., Quartier P. et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am.J.Hum. Genet.* 2002, 71, 198-203.
  29. Hoffman H.M., Muller J.L., Broide D.H. et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat.Genet.*, 2001, 29, 915-21.
  30. Neven B., Callebaut I., Prieure A.-M. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS and FCU. *Blood*, 2004, 103, 2809-15.
  31. Manji G.A., Wang L., Geddes B.J. et al. PYPAF1, a PYRYN-containing Apaf-like protein that assembles with ASC and regulated activation of NF-kappaB. *J.Biol. Chem.*, 2002, 277, 11570-5.
  32. Hawkins P.L., Lachmann H.J., Aganna E., McDermott M.F. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells Syndrome and response to anakinra. *Arthr.Rheum.*, 2004, 50, 607-12.
  33. Lovell D.J., Bowyer S.L., Solinger A.M. Interleukine-1 blockade by anakinra improves clinical symptoms in patients with neonatal-onset Multisystem inflammatory disease. *Arthr.Rheum.*, 2005, 52, 1283-6.
  34. Goldbach-Mansky R., Daily N.J., Canna S.W. et al. Neonatal-Onset Multisystem inflammatory disease responsive to Interleukine-1 inhibition. *New Engl.J.Med.*, 2006, 355, 581-92.
  35. Kuemmerle-Deschner G.B., Fizaribacliev N. Muckle-Wells syndrome. Effective treatment with Anakinra. *Arthr. Rheum.*, 2007, 56, 9(suppl.), 290.
  36. Williamson L.M., Hull D., Mehta R. et al. Familial Hibernian fever. *Q.J.Med.*, 1982, 51, 469-480.
  37. Stjernberg-Salmela S., Ranki A., Karenko et al. The genetic background of Tumor Necrosis Factor-associated periodic syndrome and other systemic auto-inflammatory disorders. *Scand. J. Rheumat.*, 2004, 33, 133-9.
  38. Kusuvara K., Nomura A., Nakao F., Hara T. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with a novel mutation in the TNFRSF1A gene in a Japanese family. *Eur. J. Pediatr.*, 2004, 163, 30-2.
  39. Drewe E., Huggis M.L., Morgan A.G. et al. Treatment of renal amyloidosis with etanercept in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Rheumatol.*, 2004, 43, 1405-14.
  40. Arostegui J.I., Solis P., Aldea A. et al. Etanercept plus colchicines treatment in a child with tumor necrosis

- factor receptor-associated periodic syndrome abolished auto-inflammatory episodes without normalising the subclinical acute phase response. Eur. J. Pediatr.* 2005, 164, 13-6.
41. van der Meer J.W.H., Vossen J.M., Radl J. et al. *Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. Lancet*, 1984, 1, 1087-90.
  42. Drenth J.P., Guisset L., Grateau G. et al. *Mutation in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. Nat.Genet.*, 1999, 22, 178-81.
  43. Bodar E.J., van der Hilst J.C., Drent J.P. et al. *Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-Ig D syndrome: introduction a vaccination provocation model. Neth.J.Med.*, 2005, 63, 260-4.
  44. Drenth J.P., Powell R.J., Brown N.S. et al. *Interferon-gamma and urine neopterin attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. Eur.J.Clin.Invest.*, 1995, 25, 683-6.
  45. Takada K., Aksentjevich G., Mahadevan V. et al. *Favorable preliminary experience with Etanercept in two patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome and periodic fever syndrome. Arthr. Rheum.*, 2003, 48, 2645-51.
  46. Lierl M. *Periodic fever syndromes: a diagnostic challenge for the allergist. Allergy*, 2007, 62, 1349-58.
  47. Stojanov S., Hoffman F., Kery A. et al. *Cytokine profile in PFAPA syndrome suggest continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. Eur. Cytokine Netw.*, 2006, 17, 90-7.
  48. Jacobs J.C., Goetzl E.J. *Streaking leukocyte factor arthritis and pyoderma gangrenosum. Pediatr.*, 1975, 56, 570-8.
  49. Lindor N.M., Arsenault T.M., Solomon H. et al. *A new autosomal dominant disorders of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne: PAPA-syndrome. Mayo Clin. Proc.*, 1997, 72, 611-5
  50. Wise C.A., Gillum J.D., Seideman C.E. *Mutation in CD2BP discript binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. Hum.Mol.Genet.*, 2002, 11, 961-9.
  51. Yeon H.B., Lindor N.M., Seideman J.G. et al. *Pyogen arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome maps to chromosome 15q. Am.J.Hum.Gen.*, 2000, 66, 1443-8.
  52. Cortis E., De Benedetty F., Insalaco A. *Abnormal production of tumor necrosis (TNF) alfa and clinical efficacy of the TNF inhibitor etanercept in patient with PAPA syndrome. J.Pediatrics*, 2004, 145, 851-5.
  53. Dierselhuis M.P., Frenkel J., Wulffraat N.M. et al. *Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome. Rheumatol.*, 2005, 44, 406-8.
  54. Drenth J.P.H., van der Meer W.M. *The Inflammasome- A linebacker of innate defense. N.Engl.J.Med.*, 2006, 355, 730-2.
  55. Pascual V., Allantaz F., Arce E. et al. *Role of interleukin-1 (IL-1) in the patogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. J. Exp. Med.*, 2005, 201, 1479-86.

Поступила 04.06.08