

# Аутовоспалительные синдромы в педиатрии (обзор литературы и собственные клинические наблюдения)

А. Л. Козлова<sup>1</sup>, О. В. Барабанова<sup>2</sup>, М. П. Калинина<sup>1</sup>, А. Ю. Щербина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, г. Москва

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы

В статье сделан обзор литературных данных, а также изложены собственные наблюдения по проблемам диагностики и терапии аутовоспалительных синдромов у детей. Представлены исторические справки, патогенез, клиническая картина, методы диагностики и терапии этой нозологии. Дан обзор генетически детерминированных заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции механизмов воспаления.

Рецидивирующая лихорадка, неспецифические воспалительные изменения и поражения различных органов являются типичными проявлениями аутовоспалительных синдромов. Мультидисциплинарный подход, осведомленность врачей первичного звена о наличии таких редких заболеваний, как аутовоспалительные синдромы, являются ключом к успешному лечению.

**Ключевые слова:** аутовоспалительные синдромы, ингибитор интерлейкина 1, лихорадка, молекулярно-генетическое исследование.

## Autoinflammatory Syndromes in Children: Literature Review and Own Clinical Reports

A. L. Kozlova<sup>1</sup>, O. V. Barabanova<sup>2</sup>, M. P. Kalinina<sup>1</sup>, A. Yu. Shcherbina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

<sup>2</sup> G. N. Speransky Pediatric City Clinical Hospital No. 9, Moscow Department of Healthcare

This paper summarizes published reports on the diagnosis and treatment of autoinflammatory syndromes in children and the authors' own experience in this area. The authors provide historical data and give information about the pathogenesis of these conditions, their clinical manifestations, diagnosis and treatment. The paper also includes an overview of genetically determined diseases caused by abnormalities in mechanisms that regulate inflammatory responses.

Recurrent fever, non-specific inflammatory changes and lesions in different organs are typical features of autoinflammatory syndromes. A multidisciplinary approach and awareness of primary-care physicians of rare conditions such as autoinflammatory syndromes are essential for successful treatment.

**Keywords:** autoinflammatory syndromes, interleukin-1 inhibitor, fever, molecular genetic testing.

**В** практике каждого педиатра встречаются больные с таким состоянием, как лихорадка неясного генеза. За последние несколько десятилетий список дифференциальных диагнозов этого состояния значительно расширился. Помимо инфекционных, аутоиммунных, паранеопластических причин лихорадки, нужно помнить об относительно новой группе заболеваний — аутовоспалительных синдромах (АВС).

АВС — достаточно разнородная группа редких, генетически обусловленных состояний, характеризующихся периодическими эпизодами системного воспаления и проявляющихся лихорадкой и полиморфной клинической картиной, нередко имитирующей ревматические и другие заболевания в отсутствие аутоиммунных или инфекционных причин [3, 20]. По классификации Европейского общества по изучению иммунодефицита, аутовоспалительные заболевания отнесены к первичным иммунодефицитным состояниям, а именно к группе дефектов врожденного звена иммунитета.

Термин «аутовоспалительные синдромы» появился в 1999 г. благодаря американскому исследователю Дону Кастнеру [20]. С тех пор перечень аутовоспалительных заболеваний посто-

янно пополняется за счет вновь открываемых синдромов. На сегодняшний день описано более 25 различных АВС [1, 3, 24], а также создана их классификация (табл. 1).

Значительный прогресс в изучении АВС был достигнут в конце XX века, когда благодаря стремительному развитию молекулярной биологии и молекулярной медицины удалось установить генетическую природу ряда моногенных аутовоспалительных заболеваний и тем самым приблизиться к пониманию их патогенеза. Тем не менее у остальных аутовоспалительных заболеваний генетические основы пока не выявлены. Кроме того, возникла концепция полигенных АВС, когда один или несколько генетических дефектов predispose к их развитию, однако не являются истинно причинно-значимыми. К этим заболеваниям относят системный ювенильный идиопатический артрит, болезнь Бехчета, синдром Маршалла (периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит и аденит — Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis, PFAPA), подагру и т. д.

Как возник термин «аутовоспалительные»? Воспаление является наиболее филогенетически древним механизмом

**Барабанова Ольга Валерьевна** — врач консультативно-диагностической поликлиники ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского» ДЗМ. 113319, г. Москва, Шмитовский пр-д, д. 29, корп. 7. E-mail: baraba-olga@yandex.ru

**Калинина Маргарита Павловна** — младший научный сотрудник отдела хирургии головы и шеи с группой нейрохирургии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: margarita.kalinina@fnccho-moscow.ru

**Козлова Анна Леонидовна** — к. м. н., врач отделения иммунологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: annatax-99@mail.ru

**Щербина Анна Юрьевна** — д. м. н., профессор, заведующая отделом клинической иммунологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: shcher26@hotmail.com

Таблица 1

Классификация синдромов острого лизиса опухоли [31]

| Группа                             | Синдромы   | Ген                | Тип наследования |
|------------------------------------|--|--------------------|------------------|
| Периодические лихорадки            | FMF  | <i>MEFV</i>        | AP               |
|                                    | HIDS/MKD   | <i>MVK</i>         | AP               |
|                                    | TRAPS  | <i>TNFRSF1A</i>    | AD               |
| NLRPs-ассоциированные синдромы     | FCAS, MWS, CINCA   | <i>NLRP3</i>       | AD               |
|                                    | FCAS 2   | <i>NLRP12</i>      | AD               |
| Гранулематозная болезнь            | Блау   | <i>CARD15/NOD2</i> | AD               |
| Протеасом-ассоциированные синдромы | Nakajo–Nishimura (синдром Накадзо — Нишимура) JMP CANDLE | <i>PSMB8</i>       | AD               |
| Пиогенные синдромы                 | PAPA   | <i>PSTPIP</i>      | AD               |
|                                    | Majeed (синдром Маджида)                                 | <i>LPIN2</i>       | AP               |
|                                    | DIRA   | <i>IL1Ra</i>       | AP               |
|                                    | DITRA  | <i>IL36Ra</i>      | AD               |

Примечание. AD — аутосомно-доминантный, AP — аутосомно-рецессивный; CANDLE — Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated Temperature (хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и лихорадкой); CINCA — Chronic Infantile Neurological, Cutaneous and Articular Syndrome (хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром); DIRA — Deficiency of the Interleukin-1 Receptor Antagonist (дефицит антагониста рецептора интерлейкина 1); DITRA — Deficiency of the Interleukin-36 Receptor Antagonist (дефицит антагониста рецептора интерлейкина 36); FCAS — Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (семейный холодовой аутовоспалительный синдром); FMF — Familial Mediterranean Fever (семейная средиземноморская лихорадка); HIDS/MKD — Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome/Mevalonate Kinase Deficiency (гипер-IgD-синдром/синдром дефицита мевалонаткиназы); JMP — Joint Contractures, Muscular Atrophy, Microcytic Anemia and Panniculitis-Induced Lipodystrophy (синдром, связанный с контрактурой суставов, мышечной дистрофией и панникулитами); MWS — Muckle–Wells Syndrome (синдром Макла — Уэлса); PAPA — Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne (пиогенный стерильный артрит в сочетании с гангренозной пиодермией, выраженными акне и фурункулезом); TRAPS — Tumor Necrosis Factor Receptor 1 Associated Periodic Syndrome (периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли 1-го типа).

иммунной защиты. Оно ограничивает распространение патогена из очага первичной инфекции, привлекает в этот очаг иммунокомпетентные клетки, а также, в случае массивной инфекции, активизирует системные механизмы для борьбы с ней, в том числе и высокоспециализированные механизмы приобретенного иммунитета. Однако длительное, избыточное воспаление само по себе может стать серьезным повреждающим фактором, приводящим к деструкции тканей, истощению белково-синтетической функции, отложению амилоида и вторичному поражению внутренних органов. Поэтому в процессе филогенеза иммунной системы выработались сложные механизмы, регулирующие не только включение воспалительных реакций, но и их своевременное выключение. В основе ABC лежат генетические дефекты различных звеньев сложного механизма воспаления, которые приводят к нарушению его регуляции и к течению воспаления без инфекционной причины или на протяжении долгого времени после ее устранения [1]. В частности, такие дефекты ведут к нарушению взаимодействия белков, отвечающих за нормальную работу инфламасом, например NLRP3-инфламмосомы.

Инфламмосомы представляют собой цитоплазматические белковые комплексы, распознающие типичные молекулярные маркеры патогенов и эндогенные молекулы опасности и обеспечивающие запуск и прекращение механизмов воспаления [37], в первую очередь продукцию активного ИЛ-1 [17]. Симптомы многих аутовоспалительных заболеваний схожи между собой и с симптомами более частых приобретенных воспалительных синдромов (например, ревматоидного артрита) именно потому, что различные первичные дефекты имеют единое последствие — избыток продукции провоспалительных цитокинов, основным из которых является ИЛ-1. Это также объясняет тот факт, что селективные ингибиторы цитокинов воспаления (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6) эффективны при различных моногенных и полигенных ABC.

Своевременная диагностика ABC представляет сложную проблему, что связано, во-первых, с редкостью этих заболеваний и недостаточными знаниями о них среди различных специалистов и, во-вторых, с разнообразием их клинической картины [3, 5, 8]. Как было сказано выше, общими для этой группы заболеваний являются лихорадка (рецидивирующая с различными интервалами), воспалительная лабораторная активность во время эпизодов обострения, а нередко и в промежутках между ними, кожные сыпи и поражения слизистых оболочек, поражения суставов (от артралгий до тяжелых артритов с выраженной деформацией), лимфопролиферация. У наиболее часто встречающихся ABC нередко отмечают идентичную клиническую картину, поэтому во многих случаях окончательная верификация диагноза возможна только после проведения молекулярно-генетического исследования. Однако есть и характерные отличительные особенности отдельных синдромов.

**СИНДРОМ МАРШАЛЛА (PERIODIC FEVER WITH APHTHOUS STOMATITIS, PHARYNGITIS AND ADENITIS, PFAPA)**

Периодический синдром с афтозным стоматитом, фарингитом и лимфаденитом, или синдром Маршалла, часто встречается в практике педиатров, инфекционистов и отоларингологов и на сегодняшний день относится к полигенным ABC [16, 36, 48]. В 1987 г. G. S. Marshall и соавт. впервые описали у 12 детей хронический синдром, который характеризовался эпизодами высокой лихорадки продолжительностью 4–8 дней, повторявшимися каждые 2–9 недель, в сочетании с афтозным сто-

матитом, фарингитом и шейным лимфаденитом; отмечалось, что у мальчиков этот синдром встречается чаще [35]. В 1989 г. были определены диагностические критерии синдрома, модифицированные спустя 10 лет [31, 36] (табл. 2).

Как правило, это заболевание дебютирует в раннем детском возрасте, что отражено в критериях синдрома (см. табл. 2), однако его развитие описано и у взрослых, наиболее поздний дебют зафиксирован в возрасте 37 лет [1, 43].

В начале очередной атаки больные отмечают недомогание, повышенную утомляемость, раздражительность. Нередко наблюдаются боли в животе, которые обычно имеют среднюю интенсивность и не требуют консультации хирурга. Фарингит, как правило, сопровождается одно- или двухсторонними наложениями на миндалинах, напоминающими ангину (рис. 1). Афты проявляются не у всех больных, обычно это мелкие (до 5 мм), несгруппированные, возможно, множественные поражения слизистой полости рта, которые возникают в первый день приступа и саморазрешаются в течение 5–10 дней. У некоторых больных афтозный стоматит может проявляться и в межприступный период [1, 36]. Часто выявляют лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, повышение СОЭ [1]. Кроме того, по нашим данным, у больных с PFAPA встречаются более редкие симптомы (рис. 2).

Интересно, что для детей с синдромом Маршалла характерно редкое возникновение обычных респираторных вирусных инфекций в периоды атак заболевания [36].

Терапия синдрома складывается из воздействия на два звена развития заболевания и включает в себя: 1) купирование лихорадочного приступа и сопутствующей симптоматики; 2) предупреждение новых атак заболевания. При купировании приступа НПВП и антибиотики неэффективны, а разовое применение глюкокортикоидов (ГК) в дозе 1–2 мг/кг (по преднизолону) в момент атаки прерывает приступ. Этот факт используют для подтверждения диагноза (тест с преднизолоном). В редких случаях требуется повторное применение ГК на следующий день. В межприступный период пациенты с синдромом Маршалла здоровы, однако приступы продолжают рецидивировать. Стероиды нередко меняют длительность

Рис. 1. Фарингит с наложениями на миндалинах у больного с синдромом Маршалла (собственные данные)

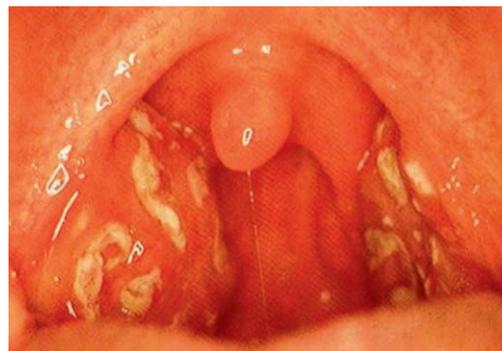


Рис. 2. Клиническая характеристика приступа синдрома Маршалла (собственные данные, 42 пациента), n

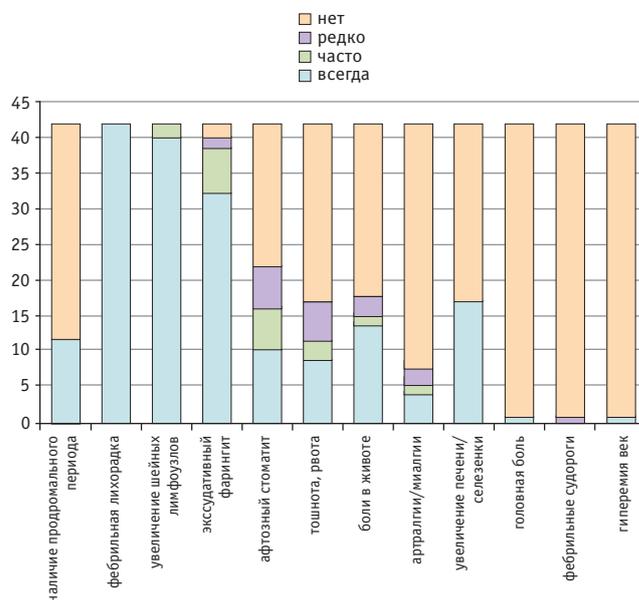


Таблица 2

**Диагностические критерии синдрома Маршалла (Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis)**

| Критерий                     | Описание  |
|------------------------------|---|
| Начало заболевания           | ранний возраст (младше 5 лет)   |
| Лихорадка                    | периодическая фебрильная (как правило, с четкой периодичностью)   |
| Клинические симптомы         | как минимум один из симптомов в отсутствие инфекции: <ul style="list-style-type: none"> <li>афтозный стоматит;</li> <li>шейный лимфаденит;</li> <li>фарингит/тонзиллит</li> </ul> |
| Бессимптомные интервалы      | имеются   |
| Дифференциальная диагностика | с циклической нейтропенией  |
| Рост и развитие больного     | нормальные  |

межприступного периода (как увеличивают, так и укорачивают его). Кардинальным способом лечения является хирургическое вмешательство (тонзиллэктомия или аденотонзиллэктомия), которое в 90–95% случаев приводит к выздоровлению ребенка [23] (рис. 3). Данное заболевание носит доброкачественный характер, не приводит к системным осложнениям и купируется самопроизвольно по мере роста ребенка.

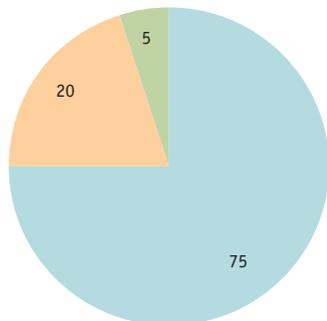
**КРИОПИРИНАССОЦИИРОВАННЫЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME, CAPS)**

Возникает вследствие мутаций в гене CIAS1, кодирующем белок криопирин/NLRP3/PYPAF1 — основной компонент NLRP3-инфламмосомы. Дефект наследуется аутосомно-доминантно.

Клинически (и исторически) выделяют несколько нозологических форм в составе CAPS: семейный холодовой ABC (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS)/семейную холодовую крапивницу (Familial Cold Urticaria, FCU), синдром Макла — Уэллса (Muckle-Wells Syndrome, MWS) и младенческое мульти-системное воспалительное заболевание (Neonatal/Infantile Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID/IOMID)/хрони-

Рис. 3. Эффективность тонзиллэктомии в группе больных с синдромом Маршалла (собственные данные, 20 пациентов, время наблюдения от 1 года до 7 лет), %

- отсутствие приступов после тонзиллэктомии
- приступы после тонзиллэктомии стертые, редко
- сохранение полной картины приступов после тонзиллэктомии



ческий младенческий неврологический кожно-арттикулярный синдром (Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, and Articular Syndrome, CINCA), которые, по сути, представляют собой разную комбинацию и степень выраженности симптомов CAPS. Представляет интерес тот факт, что одни и те же мутации могут вызывать различные клинические синдромы из этой группы [7, 9]. Кроме того, у 30–50% больных с типичной клинической картиной CAPS и хорошим ответом на терапию ИЛ-1-ингибитором не удается выявить мутации в гене *CIAS1* методами традиционного секвенирования. У многих таких больных обнаруживают соматические, мозаичные мутации этого гена [45].

**FCAS/FCU** — наиболее легкий вариант CAPS, со значительным снижением качества жизни, однако без поражения внутренних органов. Характеризуется приступами лихорадки, сопровождающимися недомоганием, ознобом, артралгией, миалгией, появлением макулопапулезной или уртикарной сыпи, могут сочетаться с явлениями конъюнктивита и пери-арттикулярным воспалением (рис. 4). Кожные высыпания могут сопровождаться зудом и болевым синдромом, наблюдаются приблизительно через 1,5 часа после стимула, сохраняются в течение 5–24 часов и купируются самостоятельно. Провоцирующими факторами являются холод, повышенная влажность, резкое понижение температуры окружающей среды. Приступы сопровождаются лейкоцитозом, увеличением СОЭ, повышением концентраций белков острой фазы (СРБ, сывороточного амилоида А). При биопсии элементов сыпи выявляется массивная нейтрофильная инфильтрация.

Клиническая картина **MWS** характеризуется регулярными (нередко ежедневными) эпизодами лихорадки, выраженным нарушением самочувствия, артралгиями, сыпью (см. рис. 4), конъюнктивитом, реже микрогематурией. Отмечают прогрессирующую лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, боли в животе. Помимо нарушения качества жизни, задержки роста, прогноз определяется выраженностью поражения глаз, нарушения слуха и в некоторых случаях — развитием амилоидоза органов. Снижение слуха и в последующем полная глухота являются следствием кохлеарного воспаления и у больных с MWS могут проявляться (без лечения) как в первые годы, так и на 2–3-м десятилетии жизни. Хроническое поражение глаз включает увеит, инфильтраты и рубцы радужки, помутнение роговицы, отек зрительного нерва (рис. 5), что со временем приводит к его атрофии. В совокупности все эти изменения ведут к прогрессирующему снижению зрения.

**NOMID/CINCA** — наиболее тяжелая форма CAPS. Характеризуется уртикарными высыпаниями, прогрессирующим поражением глаз, а также типичными деформирующими поражениями суставов и поражением нервной системы. Макулопапулезные, уртикарные высыпания часто присутствуют уже при рождении. Поражения суставов различны по степени: от транзиторного отека, не оставляющего никаких последствий в период между кризисами, до избыточного роста хряща, при биопсии которого описывают дезорганизацию хрящевой ткани в отсутствие клеток воспаления, приводящую к массивной деформации суставов и выраженной инвалидизации (рис. 6). Следствием поражения хряща является характерный лицевой дисморфизм: выдающиеся лобные

Рис. 4. Сыпь, характерная для криопиринассоциированных синдромов (собственные данные)

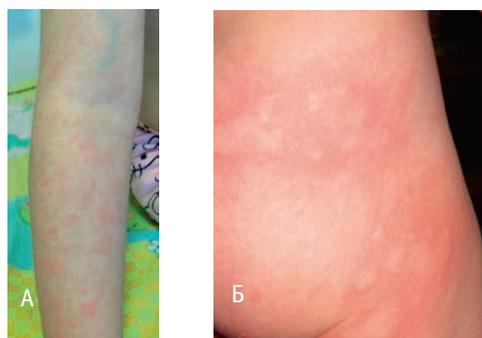


Рис. 5. Поражение глаз при синдроме Макла — Уэллса: отек диска зрительного нерва, спазм артерий, макулодистрофия (собственные данные)

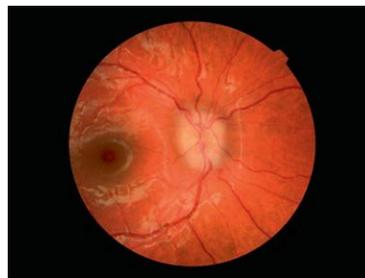


Рис. 6. Изменения суставов большого младенческим периодическим мультисистемным воспалительным заболеванием (собственные данные)



бугры и седловидная переносица (рис. 7). Поражение ЦНС проявляется в виде асептического менингита, повышенного внутричерепного давления, что со временем приводит к развитию гидроцефалии, церебральной атрофии, головных болей, судорожных синдромов, задержки психического развития различной степени. Результаты люмбальной пункции (повышенное содержание белка, нейтрофилов, иногда эозинофилов) свидетельствуют о течении хронического неинфекционного менингита. Лабораторно выявляют: анемию, лейкоцитоз, нейтрофилез, тромбоцитоз, увеличение СОЭ, повышение концентраций белков острой фазы. Характерно раннее развитие амилоидоза внутренних органов, в первую очередь почек, с развитием прогрессирующей полиорганной недостаточности [3, 27].

Терапия семейной холодовой крапивницы сводится к предупреждению воздействия холода и назначению НПВП во время атак. Единственным методом лечения для пациентов, страдающих синдромами MWS и NOMID/CINCA, является назначение ингибитора ИЛ-1 [3, 27].

### ПЕРИОДИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С РЕЦЕПТОРОМ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ 1-ГО ТИПА (TUMOR NECROSIS FACTOR RECEPTOR 1 ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME, TRAPS)

TRAPS представляет собой синдром с аутосомно-доминантным типом наследования. Ген *TNFRSF1A*, мутация в котором отвечает за данную патологию, локализован на коротком плече 12-й хромосомы (12p13). Этот ген кодирует TNF-рецептор 1-го типа [22, 38]. Патогенез заболевания до конца не ясен, однако недавно проведенные исследования показали, что мутантный рецептор накапливается внутри клеток и это приводит к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов вследствие активации синтеза активных радикалов кислорода и/или непосредственной активации инфламмосомы [14, 46].

TRAPS характеризуется приступами лихорадки, болями в животе и локальными миалгиями. Описаны также эпизодическая эритематозная сыпь, лимфаденопатия, конъюнктивит, односторонний периорбитальный отек (рис. 8), синдром отечной мошонки, артралгия/артрит (рис. 9) [4]. Продолжительность атак вариabельна (от одного дня до нескольких месяцев) и в среднем составляет 2–3 недели. Инфекции, стресс, повышенное физическое и эмоциональное напряжение часто являются провоцирующими факторами. У 10–25% пациентов течение заболевания приводит к развитию АА-амилоидоза с формированием полиорганной недостаточности [4, 22].

Терапия TRAPS до недавнего времени заключалась в применении ГК в момент приступа, однако это не обеспечивает полной эффективности и при длительном сроке закономерно сопровождается развитием нежелательных явлений. Несмотря на наличие мутации в гене, кодирующем TNF-рецептор, применение блокаторов TNF оказалось результативным не во всех случаях, отмечено, что их эффект является непродолжительным и зачастую неполным [13]. В настоящее время среди направлений терапии TRAPS, по мнению ряда экспертов и по нашему опыту, наиболее перспективно применение блокаторов ИЛ-1 [4, 12, 15].

### ГИПЕР-IgD-СИНДРОМ (HYPERIMMUNOGLOBULINEMIA D SYNDROME, HIDS)

Ответственным за развитие HIDS является ген *MVK*, локализованный на длинном плече 12-й хромосомы (12q24), который

Рис. 7. Характерный лицевой дисморфизм больного младенческим периодическим мультисистемным воспалительным заболеванием (собственные данные)



Рис. 8. Периорбитальный отек у больной с периодическим синдромом, ассоциированным с рецептором фактора некроза опухоли 1-го типа (собственные данные)



Рис. 9. Поражение суставов у больной с периодическим синдромом, ассоциированным с рецептором фактора некроза опухоли 1-го типа (собственные данные)



кодирует синтез мевалонаткиназы [18]. Это аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание. Следствием генетического дефекта является увеличение концентрации мевалоновой кислоты в моче на фоне приступа. Каким образом дефицит мевалонаткиназы вызывает развитие данной клинической патологии и повышение уровня IgD, до сих пор неизвестно.

Продолжительность приступов при данном заболевании составляет 3–7 дней, эпизоды обострения повторяются каждые 4–6 недель. Часто возникновению приступов предшествуют провоцирующие факторы: стресс, операция, травма, вакцинация. Приступы начинаются внезапно, с подъема температуры. Боли в животе, диарея, рвота, артралгия встречаются в 70–80% случаев. Часть пациентов подвергалась повторным лапаротомиям в связи с выраженностью болевого синдрома, при этом у них отмечали лишь признаки мезентериального лимфаденита. Во время атаки заболевания выявляют генерализованную лимфаденопатию (рис. 10) и у половины больных — спленомегалию, в 80% случаев обнаруживают пятнистую или пятнисто-папулезную сыпь локального характера (рис. 11), почти у 70% больных имеются проявления артрита, обычно симметричного, с поражением крупных суставов. При этом отмечено, что кожные и суставные симптомы разрешаются медленно [2].

Лабораторно определяют повышение уровня сывороточного IgD более чем на 100 МЕ/мл (откуда и происходит название синдрома), однако это необязательный симптом заболевания, особенно у детей младшего возраста [34]. Во время приступа также отмечают ускорение СОЭ, лейкоцитоз, повышение концентрации СРБ.

Лечение синдрома остается не до конца решенной проблемой. Использование колхицина и иммуносупрессантов не увенчалось успехом. Обнадеживающей представляется терапия селективными ингибиторами цитокинов, в первую очередь ингибитором ИЛ-1, а также ингибиторами ФНО [11, 47]. Для последней группы препаратов, однако, характерно «ускользание» эффекта со временем. Таким образом, полный контроль над симптомами у этих пациентов проблематичен.

Рис. 10. Лимфаденопатия у пациентки с гипер-IgD-синдромом (собственные данные)



Рис. 11. Сыпь у пациентки с гипер-IgD-синдромом (собственные данные)



### СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА (FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER, FMF)

FMF — один из наиболее исследованных синдромов, с которого началась эра изучения аутовоспалительных заболеваний. Как следует из названия, болезни наиболее подвержены представители национальностей, распространенных в зоне средиземноморского бассейна (евреи-сефарды, турки, армяне, северные африканцы и арабы). Ген, дефект которого обуславливает FMF, локализован на коротком плече 16-й хромосомы (16p13.3) и обозначается как *MEFV* [1, 21]. Ген и его мутации впервые были описаны в 1997 г. Для этого заболевания характерен аутосомно-рецессивный тип наследования.

Характерны короткие эпизоды лихорадки (24–48 часов) в сочетании с выраженным серозитом, который проявляется в виде болей в животе и грудной клетке. В момент приступа возможны также рвота, артрит/артралгия, рожеподобные высыпания на коже. Обычно за год случается несколько эпизодов [6].

Для диагностики наиболее часто используют критерии Тель ха-Шомер (табл. 3) [10]. Для установления определенного диагноза необходимо наличие у пациента двух больших критериев или одного большого критерия и двух малых; вероятный диагноз устанавливают, если у пациента отмечены один большой и один малый критерии.

Для постановки окончательного диагноза крайне важно молекулярно-генетическое исследование гена *MEFV*. Известно, что в типичных случаях FMF больные имеют гомозиготные мутации *MEFV*, однако описывают все больше случаев типичной клиники FMF и гетерозиготного носительства мутации *MEFV* [42]. Нельзя исключить, что у таких больных есть другие, в том числе соматические, генетические дефекты.

Колхицин является препаратом первой линии в лечении FMF [28], но некоторые пациенты с неполным ответом на терапию отмечают сохраняющиеся эпизоды лихорадки и/или имеют субклиническое повышение концентраций белков острой фазы. У части этих больных в будущем развивается амилоидоз. С развитием средств биологической терапии в лечении FMF у резистентных к колхицину пациентов с успехом стали использоваться блокаторы ИЛ-1 [39, 41].

### ХРОНИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ МУЛЬТИФОКАЛЬНЫЙ ОСТЕОМИЕЛИТ (CHRONIC RECURRENT MULTIFOCAL OSTEOMYELITIS, CRMO), ИЛИ ХРОНИЧЕСКИЙ НЕБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ОСТЕОМИЕЛИТ (CHRONIC NONBACTERIAL OSTEOMYELITIS, CNO)

Синдром впервые был описан в 1972 г. А. Giedion и соавт. [25]. Он характеризуется рецидивирующими неинфекцион-

Таблица 3

Критерии клиники Тель ха-Шомер (Тель-Авив) [10]

| Большие критерии                                 | Малые критерии   |
|--|--|
| Рецидивирующие эпизоды лихорадки с полисерозитом | Рецидивирующие лихорадки   |
| АА-амилоидоз при отсутствии других причин        | Рожеподобные высыпания   |
| Эффект от колхицина                              | Семейная средиземноморская лихорадка у родственников 1-й линии родства |

ными очагами костной деструкции и является заболеванием преимущественно детского возраста: средний возраст начала составляет 10 лет (2–17 лет). В патологический процесс могут быть вовлечены все кости скелета, но чаще очаги локализируются в метафизах длинных костей и ключице [30, 44] (рис. 12). Часть пациентов, страдающих CRMО, имеют сопутствующие аутовоспалительные заболевания: псориаз, воспалительные заболевания кишечника, — что дополнительно подчеркивает его аутовоспалительную природу (рис. 13) [33].

Этиология заболевания неизвестна, однако есть ряд аутовоспалительных заболеваний с поражением костей и дополнительной симптоматикой, которые имеют выявленную генетическую основу: Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne (пиогенный стерильный артрит в сочетании с гангренозной пиодермией, выраженными акне и фурункулезом); Deficiency of the Interleukin-1 Receptor Antagonist (дефицит антагониста рецептора интерлейкина 1); Majeed. Патогенез поражения костей у этих больных не установлен, но существует версия, связанная с недостаточностью выработки ИЛ-10, нарушением цитокинового баланса, гиперпродукцией ФНО, ИЛ-6 и в последующем — с развитием воспалительного процесса в кости [29, 32].

Клиническая картина представлена болью в области поражения, местным повышением температуры, отеком, иногда общим повышением температуры тела. Лабораторные показатели при CRMО неспецифичны. У части больных наблюдают

Рис. 12. Магнитно-резонансные томограммы поражения костей больного хроническим рецидивирующим мультифокальным остеомиелитом (собственные данные)



Рис. 13. Псориаз у больного хроническим рецидивирующим мультифокальным остеомиелитом (собственные данные)



повышение концентраций острофазовых белков крови (СОЭ, СРБ), может быть обнаружен лейкоцитоз с нейтрофилезом, однако есть и больные с нормальными показателями крови [30]. Диагностические критерии CRMО представлены в таблице 4 [40]. Постановка диагноза CRMО правомочна при наличии двух больших критериев или одного большого критерия и трех малых.

Патоморфологическая картина CRMО характеризуется изменениями, укладывающимися в картину неспецифического воспаления. Они проявляются образованием в межкостных пространствах фокусов из полиморфноядерных лейкоцитов по типу микроабсцессов, по периферии которых определяются лимфоидная инфильтрация и рассеянные гигантские многоядерные клетки типа инородных тел. Отмечают также явления перестройки, резко выраженного полнокровия и лакунарного рассасывания, сильнее проявляющегося вблизи очагов воспаления. В очагах с резко выраженными явлениями воспаления определяют склероз мелких сосудов системы питающей артерии, местами с возникновением тромбоза и явления, описываемого в литературе как «луковичный» склероз [40].

Рентгенологическую картину костных повреждений практически невозможно отличить от бактериального остеомиелита, что весьма усложняет дифференциальную диагностику. Поэтому обязательным этапом диагностического поиска является исключение бактериального остеомиелита, неопластических процессов (лимфомы, саркомы Юинга, лейкоза, гистиоцитоза, метастазирования и т. д.). В связи с этим проводят биопсию очага поражения для морфологического и микробиологического исследований.

Лечение CRMО эмпирическое и включает в себя использование НПВП, ГК, сульфасалазина, метотрексата, ингибиторов ФНО и бисфосфонатов. Однако существует множество разногласий по вопросу о необходимости применения препаратов II–III порядка (табл. 5) [26].

Прогноз при CRMО в целом удовлетворительный. Возможны прогрессирующий склероз в очагах поражения, чрезмерный гиперостоз, преждевременное закрытие зон роста длинных костей, прогрессирующий кифоз при поражении позвонков, в то же время есть данные о восстановлении костной структуры в очагах [19].

Таблица 4

Диагностические критерии мультифокального остеомиелита [40]

| Большие критерии   | Малые критерии  |
|--|---|
| Рентгенологическое подтверждение остеолитического/склеротического поражения костей | Нормальные показатели крови/ удовлетворительное общее состояние                                     |
| Мультифокальное поражение костей   | Концентрации СРБ, СОЭ незначительно/умеренно повышены   |
| Пальмоплантарный пустулез, псориаз   | Гиперостоз  |
| Стерильная биопсия кости с воспалением и/или фиброзом, склерозом                   | Ассоциация с другими аутовоспалительными заболеваниями, кроме пальмоплантарного пустулеза, псориаза |

Таблица 5

Препараты, используемые в лечении больных хроническим рецидивирующим мультифокальным остеомиелитом [26]

| Порядок | Лекарственные средства   |
|---------|--|
| I       | нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен, ибупрофен, индометацин) |
| II      | глюкокортикоиды (короткий курс)  |
| III     | сульфасалазин или метотрексат + нестероидные противовоспалительные препараты     |
| IV      | бисфосфонаты (памидроновая кислота, алендроновая кислота и т. д.)                |
| V       | ингибиторы фактора некроза опухоли (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб)         |

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диагностике аутовоспалительных синдромов (АВС) важную роль отводят генетическому анализу. Выявление мутаций причинных генов необходимо для верификации варианта АВС, которые нередко фенотипически очень схожи между собой. Кроме того, важно, что выявление причинного генетического

дефекта часто определяет тактику ведения больного и прогноз заболевания. Наконец, выявление причинной мутации позволяет провести консультирование всех членов семьи и при необходимости осуществить пренатальную или преимплантационную диагностику, благодаря чему можно предотвратить рождение других больных детей в семье или осуществить раннюю диагностику и своевременную терапию заболевания.

В настоящее время для лечения АВС используют спектр препаратов, модулирующих те или иные звенья воспаления. Однако по-прежнему существует проблема резистентности к имеющейся в арсенале терапии. Это говорит о необходимости разработки новых биологических препаратов, позволяющих контролировать воспаление. Кроме того, патогенетическая терапия АВС является пожизненной, дорогостоящей и иногда сопровождается нежелательными реакциями, что ухудшает качество жизни больных. В таких случаях логично изучение эффективности методов терапии с применением клеточных технологий (трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и генной терапии).

Больные с АВС нуждаются в мультидисциплинарном подходе с участием различных специалистов. Наиболее существенным аспектом диагностики представляется осведомленность врачей первичного звена о наличии таких редких заболеваний, как АВС, поскольку раннее распознавание этих состояний является ключом к успешному лечению.

ЛИТЕРАТУРА<sup>1</sup>

1. Барабанова О. В., Коноплева Е. А., Продеус А. П., Щербина А. Ю. Периодические синдромы // Трудный пациент. 2007. Т. 5. № 2. С. 21–24.
2. Иммунология детского возраста // Практическое руководство по детским болезням / Под ред. А. Ю. Щербины и Е. Д. Пашанова. М.: Медпрактика-М, 2006. Т. 8. 432 с.
3. Козлова А. Л., Мамзерова Е. С., Новичкова Г. А., Щербина А. Ю. Клинические проявления и терапия криопирин-ассоциированных периодических синдромов (обзор литературы и собственные клинические наблюдения) // Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2014. № 3. С. 42–48.
4. Козлова А. Л., Щербина А. Ю. Сложности диагностики и терапии периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли // Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2014. № 3. С. 57–60.
5. Костик М. М., Снегирева Л. С., Дубко М. Ф., Масалова В. В. и др. Как распознать пациента с аутовоспалительным синдромом: клинико-диагностические алгоритмы // Соврем. ревматология. 2013. № 3. С. 14–20.
6. Кузьмина Н. Н., Салугина С. О., Федоров Е. С. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Учебно-методическое пособие. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. С. 70–76.
7. Салугина С. О., Кузьмина Н. Н., Федоров Е. С. Аутовоспалительные синдромы — «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии // Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского. 2012. Т. 91. № 5. С. 120–132.
8. Федоров Е. С., Салугина С. О., Кузьмина Н. Н. Аутовоспалительные синдромы: что необходимо знать ревматологу // Соврем. ревматология. 2012. № 2. С. 49–59.
9. Aksentijevich I. D., Putman C., Remmers E. F., Mueller J. L. et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56. N 4. P. 1273–1285.
10. Ben-Chetrit E., Urieli-Shoval S., Calko S., Abeliovich D. et al. Molecular diagnosis of FMF: lessons from a study of 446 unrelated individuals // Clin. Exp. Rheumatol. 2002. Vol. 20. N 4. Suppl. 26. P. S25–29.
11. Bodar E. J., van der Hilst J. C., Drent J. P., van der Meer J. W. et al. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model // Neth. J. Med. 2005. Vol. 63. N 7. P. 260–264.
12. Brizi M. G., Galeazzi M., Lucherini O. M., Cantarini L. et al. Successful treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with canakinumab // Ann. Intern. Med. 2012. Vol. 156. N 12. P. 907–908.
13. Bulua A. C., Mogul D. B., Aksentijevich I., Singh H. et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. N 3. P. 908–913.
14. Bulua A. C., Simon A., Maddipati R., Pelletier M. et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS) // J. Exp. Med. 2011. Vol. 208. N 3. P. 519–533.
15. Caorsi R., Federici S., Gattorno M. Biologic drugs in autoinflammatory syndromes // Autoimmun. Rev. 2012. Vol. 12. N 1. P. 81–86.
16. Dagan E., Gershoni-Baruch R., Khatib I., Mori A. et al. MEFV, TNF1A, CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA // Rheumatol. Int. 2010. Vol. 30. N 5. P. 633–636.
17. Dinarello C. A. Blocking IL-1 in systemic inflammation // J. Exp. Med. 2005. Vol. 201. N 9. P. 1355–1359.
18. Drenth J. P., van der Meer J. W. Hereditary periodic fever // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. N 24. P. 1748–1757.
19. Eleftheriou D., Gerschman T., Sebire N., Woo P. Biologic therapy in refractory chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood // Rheumatology (Oxford). 2010. Vol. 49. N 8. P. 1505–1512.
20. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes // Acta Biomed. 2004. Vol. 75. N 2. P. 92–99.
21. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever // Nat. Genet. 1997. Vol. 17. N 1. P. 25–31.
22. Galon J., Aksentijevich I., McDermott M. F., O'Shea J. J. et al. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes // Curr. Opin. Immunol. 2000. Vol. 12. N 4. P. 479–486.
23. Garavello W., Romagnoli M., Gaini R. M. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study // J. Pediatr. 2009. Vol. 155. N 2. P. 250–253.
24. Gattorno M. Autoinflammatory Diseases in Children. The lecture from 18th of September 2013, 'Conference Topical Problems of Diagnostics and Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis' // Вопр. соврем. педиатрии. 2014. Т. 13. № 2. С. 55–64. ■

<sup>1</sup> С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Прим. ред.