

## ЛЕКЦИЯ

37. Pavelka K, Chon Y, Newmark R et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of brodalumab (AMG 827) in subjects with rheumatoid

arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2010;64(10 Suppl.):S362.

38. McInnes I, Sieper J, Braun J et al. Anti-interleukin 17A monoclonal antibody secuk-

inumab reduces signs and symptoms of psoriatic arthritis in a 24-week multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (abstract). *Arthritis Rheum.* 2011;63(Suppl 10):779.

## Как распознать пациента с аутовоспалительным синдромом: клинико-диагностические алгоритмы

М.М. Костик, Л.С. Снегирева, М.Ф. Дубко, В.В. Масалова, Т.С. Лихачева, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

*Аутовоспалительные синдромы (АВС) – группа преимущественно наследственных заболеваний, связанных со спонтанной неконтролируемой продукцией провоспалительных цитокинов. Для большинства заболеваний известны молекулярные механизмы и тип наследования. Представлено описание основных АВС, таких как семейная средиземноморская лихорадка, криопирин-ассоциированный периодический синдром (семейная холодовая крапивница, синдром Muckle – Wells, синдром CINCA/NOMID), периодический синдром, связанный с мутацией в гене рецептора фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , синдром гипериммуноглобулинемии D, синдром периодической лихорадки с аденитом, фарингитом и афтозным стоматитом. Для каждого заболевания даны характеристика типа наследования, молекулярный дефект. Описаны принципы диагностики и терапии. Определена роль блокаторов интерлейкина 1 в терапии АВС. Выделены важнейшие симптомы, при помощи которых можно распознать основные формы АВС. Приведена Gaslini score – специальная формула, позволяющая на основании клинических симптомов выделить пациентов с высоко вероятным АВС, которым необходимо генетическое типирование, и пациентов, у которых вероятность АВС невелика. Представлен клинико-диагностический алгоритм, с помощью которого можно распознать пациентов с АВС без отчетливой клинической картины и определить показания и сроки выполнения молекулярно-генетического типирования, выбрать приоритетные гены.*

**Ключевые слова:** аутовоспалительные синдромы, периодическая лихорадка, криопирин-ассоциированный периодический синдром, интерлейкин 1, блокаторы интерлейкина 1.

**Контакты:** Костик Михаил Михайлович [kost-mikhail@yandex.ru](mailto:kost-mikhail@yandex.ru)

*Для ссылки:* Костик ММ, Снегирева ЛС, Дубко МФ и др. Как распознать пациента с аутовоспалительным синдромом: клинико-диагностические алгоритмы. *Современная ревматология.* 2013;(3):14–20.

[Kostik MM, Snegireva LS, Dubko MF et al. How to identify a patient with autoinflammatory syndrome: Clinical and diagnostic algorithms. *Modern Rheumatology.* 2013;(3):14–20.]

### *How to identify a patient with autoinflammatory syndrome: Clinical and diagnostic algorithms*

M.M. Kostik, L.S. Snegireva, M.F. Dubko, V.V. Masalova, T.S. Likhacheva, O.V. Kalashnikova, V.G. Chasnyk  
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia

*Autoinflammatory syndromes (AISs) are a group of predominantly hereditary diseases associated with the spontaneous uncontrolled production of proinflammatory cytokines. Most diseases are known to have molecular mechanisms and an inheritance pattern. The paper describes major AISs, such as familial Mediterranean fever; cryopyrin-associated periodic syndrome (familial cold urticaria, Muckle – Wells syndrome, CINCA/NOMID syndrome); tumor necrosis factor- $\alpha$  receptor-associated periodic syndrome; hyperimmunoglobulinemia D syndrome; periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome. An inheritance pattern and molecular defects are characterized for each disease. The principles of diagnosis and therapy are described. The role of interleukin-1 blockers in the therapy of AIS is defined. The most important symptoms that can be used to detect the major forms of AIS are identified. The Gaslini score, a special formula using the clinical symptoms to identify patients at high risk for AIS who need genetic typing and those at low risk for AIS, is described. A clinical diagnostic algorithm is presented, which can be used to detect patients with AIS and to determine indications to and the time of molecular genetic typing, and to choose priority genes.*

**Key words:** autoinflammatory syndromes, periodic fever, cryopyrin-associated periodic syndrome, interleukin-1, interleukin-1 blockers.

**Contact:** Kostik Mikhail Mikhailovich [kost-mikhail@yandex.ru](mailto:kost-mikhail@yandex.ru)

Аутовоспалительные синдромы (АВС) – группа преимущественно наследственных заболеваний, связанных со спонтанной неконтролируемой продукцией провоспалительных цитокинов [1]. Поскольку лихорадка является основным, неотъемлемым симптомом АВС, их зачастую относят к группе периодических лихорадок [2]. Благодаря исследованиям в этой области перечень АВС постоянно обновляется, расширяются возможности подтверждающей

диагностики (молекулярно-генетическое типирование), разрабатываются и внедряются новые препараты для лечения заболеваний этой группы. АВС являются типичными орфанными заболеваниями. Их редкость, полиморфизм клинических проявлений, зачастую отсутствие возможности для подтверждающей диагностики, а также низкая информированность врачей приводят к поздней верификации диагноза, развитию серьезных осложнений (низко-

## Л Е К Ц И Я

рослость, поражение ЦНС, органов чувств, амилоидоз). Другая сторона этой проблемы связана с тем, что пациентам с АВС нередко ставят неверный диагноз и назначают отнюдь не безобидную, в подавляющем большинстве случаев неэффективную терапию (многочисленные курсы антибактериальных препаратов, длительная глюкокортикоидная, иммуносупрессивная и цитостатическая терапия). Пациенты с АВС часто подвергаются ненужным диагностическим процедурам.

В статье освещены наиболее частые АВС: семейная средиземноморская лихорадка, криопирин-ассоциированный периодический синдром, периодический синдром, ассоциированный с мутацией в гене рецептора фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , синдром гипериммуноглобулинемии D, синдром периодической лихорадки с аденитом, фарингитом и афозным стоматитом.

**Семейная средиземноморская лихорадка (*familial mediterranean fever — FMF*)** — наиболее распространенное заболевание, известное с давних времен. Это первое АВС, для которого был доказан молекулярно-генетический дефект — мутации в гене пирина (*MEFV*) [3]. FMF длительно считалась классическим менделевским моногенным заболеванием с аутосомно-рецессивным (АР) типом наследования, однако по мере накопления знаний границы его как моногенного заболевания с АР-типом наследования размываются. В настоящее время обнаружено более 50 мутаций в гене пирина, однако далеко не все они клинически значимы, в связи с этим мутации подразделяют на высокопенетрантные, т. е. связанные с развитием заболевания, и низкопенетрантные, связь которых с FMF сомнительна. Существуют формы классической FMF, обусловленные носительством всего одной высокопенетрантной мутации, сочетания высокопенетрантной и низкопенетрантной мутаций, т. е. часто FMF представляет собой заболевание с аутосомно-доминантным (АД) типом наследования [4–7]. В связи с этим при наличии типичной клинической картины идентификация мутации в гетерозиготном состоянии позволяет диагностировать FMF. Распространенность мутаций в гене пирина имеет четкую этническую принадлежность. Так, наиболее часто заболевание встречается в этнических группах, имеющих средиземноморские корни (турки, армяне, азербайджанцы, евреи, арабы).

Типичная клиническая картина FMF складывается из стереотипных эпизодов лихорадки с ознобом, сопровождающихся выраженным ухудшением самочувствия, продолжительностью 24–72 ч. Приступы возникают в среднем раз в месяц, сопровождаются серозитом (болью в животе; наиболее часто это асептический перитонит, реже плеврит или перикардит). Часто в связи с перитонитом пациенты подвергаются лапаротомии и аппендэктомии. Возможны эритематозные рожеподобные или геморрагические высыпания. Суставной синдром наблюдается не при каждом приступе и, как правило, проявляется моноартритом. Из редких проявлений описаны орхит, серозный менингит. У женщин приступы семейной средиземноморской лихорадки часто наблюдаются во время месячных.

Лабораторная диагностика неспецифична: в момент приступа определяются ускорение СОЭ, резкое (в десятки раз) повышение уровня СРБ, нейтрофильный лейкоцитоз, анемия, транзиторная протеинурия (до 1 г/сут), увеличение уровня фибриногена, сывороточного амилоида А (SAA), ги-

пергаммаглобулинемия, отсутствие аутоантител. Все эти изменения отмечаются только во время приступа, тогда как во внеприступный период анализы крови, как правило, в норме. Пациенту с подозрением на FMF, как и любому пациенту с АВС, все анализы следует выполнять и на высоте приступа, и во внеприступном периоде.

При наличии типичной клинической картины, семейного анамнеза, этнической предрасположенности, изменений в анализах крови в момент приступа необходимо проводить подтверждающую молекулярно-генетическую диагностику.

Течение заболевания может варьировать — от типичных ежемесячных приступов до стертых форм с редкими приступами (1–2 раза в год), а также форм, при которых приступы проявляются эпизодами субфебрильной лихорадки в сочетании с миалгиями и плохим самочувствием. Наиболее грозным осложнением нелеченого или плохо контролируемого заболевания является АА-амилоидоз, который приводит к развитию терминальной хронической почечной недостаточности и является основной причиной летальных исходов.

Хотя заболевание и относится к болезням врожденного иммунитета, у пациентов с FMF намного чаще, чем в популяции, встречаются такие ревматические заболевания, как узелковый полиартериит, пурпура Шенлейна — Гёноха, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева).

Терапия FMF заключается в постоянном пожизненном приеме колхицина, который способен предотвращать или уменьшать частоту и выраженность приступов, препятствовать развитию АА-амилоидоза.

**Криопирин-ассоциированный периодический синдром (*cryopyrin associated periodic syndrome — CAPS*)** — группа наследственных заболеваний с АД-типом наследования, связанных с мутациями в гене криопирина (*Cryopyrin/CIAS1/NLRP3*). CAPS представлен тремя фенотипами, каждый из которых является более тяжелой формой по отношению к предыдущей [8].

**Семейная холододовая крапивница (*familial cold autoinflammatory syndrome — FCAS*)** — наиболее легкий фенотип, впервые описан в 1940 г. в семьях с рецидивирующей крапивницей в сочетании с лихорадкой. Заболевание начинается у детей старше 6 мес и характеризуется появлением генерализованной уртикарноподобной сыпи спустя 30–60 мин после контакта с холодом. Продолжительность приступа — от 6 до 72 ч, как правило, менее суток. Во время приступа возможны головная боль, конъюнктивит, артралгии. Амилоидоз и нейросенсорная тугоухость для этой формы нетипичны. Лабораторная диагностика — повышение уровня реактантов острой фазы (СОЭ, СРБ, SAA, нейтрофильный лейкоцитоз) в момент приступа. При гистологическом исследовании кожи выявляются периваскулярная мононуклеарная и нейтрофильная инфильтрация, отек верхних слоев дермы. В отличие от истинных уртикарных элементов в биоптате нет эозинофилов, гистиоцитов, отрицательная реакция на гистамин. Подтверждающая диагностика — выявление мутаций в гетерозиготном состоянии в гене криопирина.

**Синдром Muckle — Wells (*MWS*)** — промежуточная по тяжести форма заболевания, связанная с мутациями в гене криопирина, впервые описана в 1962 г. Заболевание носит семейный характер с АД-типом наследования. Дебют

## ЛЕКЦИЯ

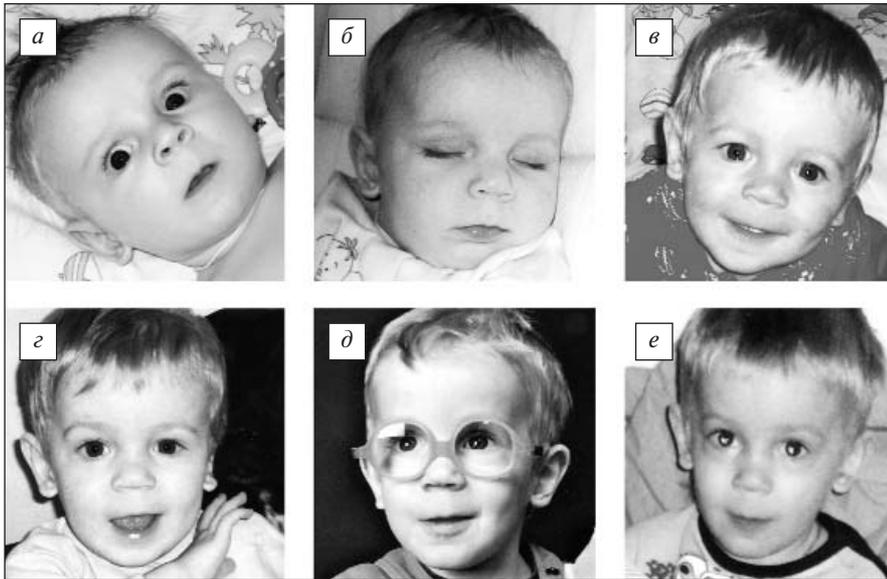


Рис. 1. Формирование типичного черепно-лицевого дисморфизма при синдроме CINCA/NOMID: а – 5 мес; б – 6 мес; в – 8 мес; г – 15 мес; д – 31 мес; е – 41 мес

возможен в любом возрасте, продолжительность приступа – от 12 до 48 ч, приступы часто провоцируются интеркуррентными заболеваниями, стрессом, переохлаждением. Во время приступа возможны конъюнктивит, артрит, увеит, лимфаденопатия, боль в животе. Отличием этой формы от предыдущей является персистирующее течение, присоединение нейросенсорной тугоухости, развитие амилоидоза в 25% случаев. Нейросенсорная тугоухость, как правило, развивается во втором-третьем десятилетии жизни, а иногда и позже. Описаны семьи, в которых родственники пробанда, являясь носителями той же мутации, имеют только нейросенсорную тугоухость без лихорадки, уртикарноподобной сыпи, что, по-видимому, связано с разной экспрессивностью гена.

Лабораторная диагностика также неспецифична и аналогична таковой при предыдущей форме. Подтверждающая диагностика – выявление мутаций в гетерозиготном состоянии в гене криопирина.

Синдром CINCA/NOMID (*chronic infantile neurologic, cutaneous articular syndrome – CINCA; neonatal onset multisystem inflammatory disorder – NOMID*). Наиболее тяжелая форма CAPS, носит спорадический характер, все известные мутации были выявлены впервые, так как пациенты без терапии не доживают до половозрелого возраста и не имеют потомства. Заболевание первыми описали А.М. Prieur и С. Griscelli в 1981 г. [9]. Клиническая картина этой тяжелой формы достаточно специфична, поэтому возможна ее клиническая диагностика без генетического подтверждения. К тому же у 30–40% пациентов с синдромом CINCA/NOMID не удается идентифицировать мутации в гене криопирина, что связано с эффектом соматического мозаицизма либо с неизвестными на сегодня мутациями в других генах [10].

Как правило, заболевание начинается с первых часов (дней) жизни, появляются лихорадка и уртикарные элементы. Иногда уртикарии могут предшествовать возникновению лихорадки и быть первым симптомом заболевания. Для этого синдрома характерны черепно-лицевой дисморфизм (гипоплазия средней трети лица), выступающий

лоб, гидроцефальная форма черепа, скелетные аномалии (гиперплазия и деформация костей, моноартрит с гиперплазией надколенника, хондромы). Формирование типичного черепно-лицевого дисморфизма у одного из наших пациентов с синдромом CINCA/NOMID представлено на рис. 1.

Характерны поражение ЦНС – хронический менингит, приводящий к гидроцефалии, атрофии вещества мозга, разной степени задержка интеллектуального развития. Хронический менингит не имеет клинических симптомов, которые обычно присутствуют у пациентов с острым инфекционным менингитом. Пациент может не предъявлять жалоб, возможна головная боль, тогда как тошнота, рвота, ригидность затылочных мышц нетипичны. Хронический менингит идентифицируют по

данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) – усиление МР-сигнала от оболочек мозга, а также по воспалительным изменениям ликвора. Помимо поражения ЦНС, весьма часто наблюдается поражение органа зрения, представленное передним и/или задним увеитом, изменениями диска зрительного нерва и сетчатки по типу папиллоэдемы с формированием друз. Поражение слуха (нейросенсорная тугоухость) также характерно. Для его диагностики применяют аудиометрию. Воспалительный характер поражения улитки можно выявить при помощи МРТ (усиление МР-сигнала от внутреннего уха), что позволяет отличить нейросенсорную тугоухость при CINCA/NOMID от невоспалительных форм тугоухости. Заболевание проявляется задержкой физического и интеллектуального развития, малой продолжительностью жизни, развитием слепоты, потери слуха, а также высоким риском возникновения амилоидоза – непосредственной причины смерти [11, 12].

Течение заболевания вариабельно. Так, возможны крайне тяжелые формы с летальным исходом в первые несколько лет жизни, возможно также наличие промежуточных форм с отсроченным или непрогрессирующим органическим поражением. Существуют и сравнительно легкие формы, проявляющиеся преимущественно скелетными и лицевыми аномалиями с поздним присоединением органического поражения, что может быть связано с разной пенетрантностью мутаций и экспрессией гена.

Терапия CAPS существенно изменилась с момента первого описания заболеваний этой группы. Несмотря на наличие воспалительной активности и нарушения врожденного иммунитета в патогенезе заболевания, эффект глюкокортикоидов (ГК) был недостаточным и носил дозозависимый характер, отмечался эффект «больших» доз, любые попытки уменьшения дозы приводили к рецидиву заболевания, не предотвращали развитие амилоидоза и органических поражений (ЦНС, органы чувств). Применение цитостатических и иммуносупрессивных препаратов не приводило к улучшению. Переворот в терапии CAPS про-

## Л Е К Ц И Я

изошел после появления блокаторов интерлейкина (ИЛ) 1 – анакинры, рилонацепта и канакинумаба. Анакинра является рекомбинантным рецепторным антагонистом, который связывается с рецептором ИЛ1, блокируя активацию внутриклеточного сигнального каскада. Препарат применяют ежедневно, в тяжелых случаях его дозу увеличивают и вводят каждые 12 ч, что связано с существенными неудобствами для пациентов. Рилонацепт – рекомбинантный протеин, содержащий внеклеточный фрагмент человеческого рецептора ИЛ1. Преимуществом препарата является более длительный период полувыведения, что позволяет применять его раз в неделю. Канакинумаб – моноклональные антитела к ИЛ1 $\beta$ . Препарат является наиболее селективным, так как связывает именно молекулу ИЛ1 $\beta$ . Благодаря наибольшему периоду полувыведения препарат можно использовать 1 раз в 8 нед. В настоящее время канакинумаб является единственным зарегистрированным на территории Российской Федерации препаратом, разрешенным для лечения пациентов с CAPS, начиная с 2-летнего возраста. Опыт применения блокаторов ИЛ1 для лечения CAPS указывает на наличие дозозависимого эффекта, который особенно выражен при длительном их использовании: требуется увеличение дозы и сокращение промежутков между введениями для поддержания противовоспалительного действия [13, 14].

**Симптомы,стораживающие в отношении CAPS:**

- лихорадка и уртикарноподобная сыпь, особенно начинающаяся с первых часов (дней, неделя) жизни;
- лихорадка постоянная или периодическая. Возможно появление уртикарноподобной сыпи до лихорадки;
- обязательно высокие показатели СОЭ, СРБ и фибриногена (как правило, носящие «необъяснимый» характер);
- нейтрофильный лейкоцитоз, железодефицитная гипохромная анемия;
- типичные изменения лица: увеличение окружности головы, преимущественно за счет лобных костей, гипоплазия средней части лица;
- поражение ЦНС: головная боль, гидроцефалия, хронический менингит (особенно выявленный на 1-м году жизни), реже судорожный синдром, задержка психомоторного развития (реже утрата имеющихся навыков) в сочетании с лихорадкой, экзантемой и лабораторными изменениями;
- поражение органов чувств (в сочетании с лихорадкой, экзантемой, симптомами поражения ЦНС и лабораторными изменениями): зрение – папиллоэдема, застойные диски зрительных нервов, со временем развитие амблиопии вплоть до полной слепоты; слух – нейросенсорная тугоухость вплоть до полной глухоты;
- поражение суставов, как правило, моноартикулярное, связанное с гипертрофией хряща и кости (наиболее типичная локализация – надколенник);
- развитие амилоидоза в сочетании с лихорадкой, экзантемой, симптомами поражения ЦНС и лабораторными изменениями;
- семейный анамнез (для FCAS и MWS).

*Лихорадка, экзантема и лабораторные изменения являются основополагающими симптомами. Остальные симптомы могут встречаться в разном сочетании, иметь разную степень выраженности и скорость развития органных изменений.*

**При подозрении на CAPS необходимы следующие исследования:**

1. Контроль лабораторной активности (нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ, СРБ, сидеропения, гиперфибриногенемия).
2. SAA.
3. Консультация оториноларинголога (аудиограмма), окулиста (глазное дно), невролога (нейровизуализация – нейросонография, МРТ).
4. Консультация ревматолога, имеющего опыт диагностики CAPS.
5. Молекулярно-генетическое типирование гена *CIAS1*.
6. При классической клинической картине молекулярно-генетическое типирование необязательно, диагноз может поставить опытный клиницист.

Чаще пациентов, страдающих CAPS, наблюдают неонатологи, педиатры, инфекционисты, аллергологи, иммунологи, реже – неврологи, окулисты, оториноларингологи, ревматологи.

**Периодический синдром, ассоциированный с мутацией в гене рецептора ФНО $\alpha$  (*TNFA Receptor-Associated Periodic Syndrome – TRAPS*)** – периодический лихорадочный синдром, впервые описанный в 1982 г. в семьях ирландского и шотландского происхождения. В настоящее время известно, что он распространен повсеместно.

Характерен АД-тип наследования, описаны семейные случаи заболевания. TRAPS имеет весьма неспецифическую картину, эпизоды фебрильной лихорадки, продолжительность от 1 до 4 нед, как правило, 2–3 эпизода в год. Помимо лихорадки, могут наблюдаться миалгии, артралгии, уртикарноподобная сыпь, серозит (более типичен плеврит, в отличие от FMF, для которой более характерен перитонит), конъюнктивит. Наиболее специфичный симптом – локальный периорбитальный отек, чаще односторонний, возникающий во время приступа. Так как лихорадка может быть единственным признаком заболевания, обязательно молекулярно-генетическое подтверждение. Поражение ЦНС, органов чувств нехарактерны, однако амилоидоз встречается у 10% пациентов (как правило, ассоциирован с определенными мутациями). При сборе семейного анамнеза у пациентов с TRAPS следует обращать внимание на стертые формы заболевания, проявляющиеся рецидивирующей болью в животе в сочетании с немотивированным повышением острофазовых показателей.

Лабораторная диагностика неспецифична – отмечается повышение уровня острофазовых реактантов во время приступа. Подтверждающая диагностика – выявление мутаций в гене *TNFRSF1* [15].

Терапия заключается в применении ГК в момент приступа, однако имеется риск развития гормонозависимости. Несмотря на наличие мутации в гене, кодирующем рецептор ФНО  $\alpha$ , применение блокаторов ФНО  $\alpha$  оказалось малоэффективным, отмечен непродолжительный и зачастую неполный их эффект [16]. Наиболее перспективным направлением терапии TRAPS, по мнению ряда экспертов, является применение блокаторов ИЛ1.

**Симптомы,стораживающие в отношении TRAPS:**

- дебют лихорадки после 3 лет;
- лихорадка строго периодическая. Длительность приступа – 7–28 дней, как правило, 2–3 эпизода в год. Возможно появление уртикарноподобной сыпи во время лихорадки;

ЛЕКЦИЯ

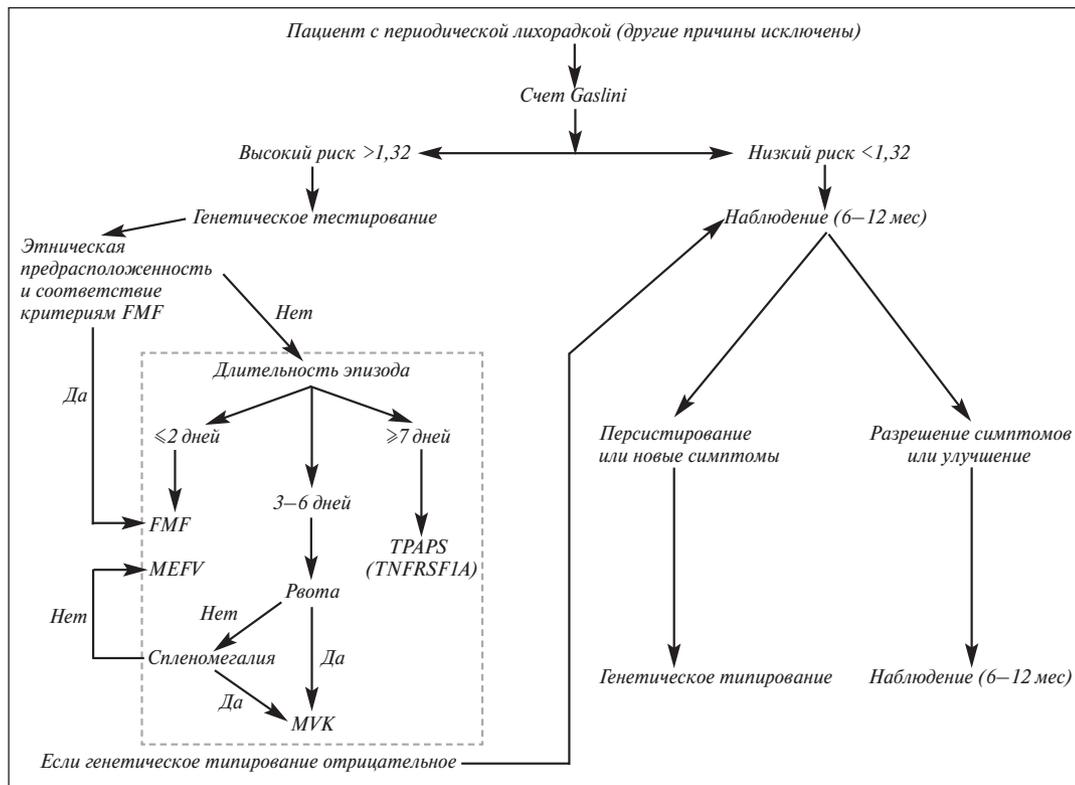


Рис. 2. Клинико-диагностический алгоритм, основанный на результатах Gaslini score

- характерен периорбитальный отек во время приступа лихорадки;
- артралгии, артрит, конъюнктивит, увеит, боль в животе, серозит (чаще плеврит) являются непостоянными;
- обязательно высокие показатели СОЭ, СРБ и фибриногена во время приступа. Вне приступа, как правило, анализы в норме, хотя у части пациентов возможно наличие «необъяснимо» повышенных острофазовых показателей;
- характерны нейтрофильный лейкоцитоз и гипохромная анемия, сидеропения, гипериммуноглобулинемия А, М, G;
- поражение органов чувств, ЦНС нехарактерно;
- возможны редуцированные формы, практически без лихорадки (приступообразная периодическая боль в животе в сочетании с острофазовыми показателями);
- семейный анамнез (следует обращать внимание на редуцированные формы, амилоидоз).

При подозрении на TRAPS необходимы следующие исследования:

1. Контроль лабораторной активности (нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ, СРБ, сидеропения, гиперфибриногенемия, гипериммуноглобулинемия).
2. SAA.
3. Консультация ревматолога, имеющего опыт диагностики TRAPS.
4. Молекулярно-генетическое типирование гена *TNFRSF1*. Без молекулярно-генетического типирования диагноз TRAPS клинически поставить практически невозможно.

Пациенты, страдающие TRAPS, чаще встречаются на приеме у педиатра, инфекциониста, аллерголога, иммунолога, реже они попадают к окулисту и ревматологу.

**Синдром гипериммуноглобулинемии D (hyperimmunoglobulinemia D syndrome – HIDS)** – заболевание с АР-наследованием, связанное с мутациями в гене мевалоновой киназы (*MVK*). Дебютирует в возрасте 6 мес и более, типичны эпизоды лихорадки, продолжительностью 3–7 сут, сочетающиеся с уртикарноподобной сыпью, афтозным поражением слизистой оболочки полости рта, а также серозит (боль в животе), рвота, диарея, лимфаденопатия, артралгии, миалгии. Часто приступы провоцируются интеркуррентными заболеваниями, стрессом,

переохлаждением, вакцинацией. Вне приступа дети чувствуют себя здоровыми, заболевание, как правило, не отражается на развитии ребенка. С возрастом частота приступов уменьшается.

Лабораторная диагностика неспецифична – повышение острофазовых показателей во время приступа, вне приступа все показатели в норме. Поскольку клинические проявления HIDS весьма нехарактерны, к тому же приступы могут провоцироваться интеркуррентными заболеваниями, имеющими свою клиническую картину, клиническая диагностика невозможна, требуется молекулярно-генетическое подтверждение.

Терапия неспецифическая, как правило, при отсутствии эффекта от нестероидных противовоспалительных препаратов и антипиретиков назначают преднизолон по схеме: в 1-й день – 1 мг/кг, во 2-й (при необходимости) – 0,5 мг/кг. Опубликованы клинические наблюдения, подтверждающие эффективность антицитокинных препаратов в терапии HIDS.

**Симптомы, настораживающие в отношении HIDS:**

- дебют лихорадки после 6 мес;
- длительность лихорадочного приступа – 3–7 дней, приступы часто провоцируются интеркуррентными заболеваниями, стрессом, переохлаждением, вакцинацией;
- возможна уртикарноподобная сыпь во время приступа;
- афтозное поражение слизистой оболочки полости рта;
- боль в животе, рвота, диарея;
- артралгии, артрит, миалгии являются непостоянными;
- обязательно высокие показатели СОЭ, СРБ и фибриногена во время приступа. Вне приступа все показатели в норме, заболевание не отражается на развитии ребенка;

Л Е К Ц И Я

- характерны нейтрофильный лейкоцитоз, гипериммуноглобулинемия А и D (не у всех пациентов);
- поражение органов чувств, ЦНС не описано;
- семейный анамнез.

**При подозрении на HIDS необходимы следующие исследования:**

1. Контроль лабораторной активности (нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ, СРБ, гиперфибриногенемия, гипериммуноглобулинемия А и D).
2. SAA.
3. Консультация ревматолога, имеющего опыт диагностики HIDS.
4. Молекулярно-генетическое типирование гена *MVK*.
5. Без молекулярно-генетического типирования клинически поставить диагноз HIDS практически невозможно.

Чаще всего с пациентами, страдающими HIDS, сталкиваются педиатры, инфекционисты, аллергологи, иммунологи, гастроэнтерологи, реже их наблюдают ревматологи.

**Синдром периодической лихорадки с аденитом, фарингитом и афтозным стоматитом (Periodic Fever, Adenitis, Pharyngitis and Aphthous ulcers – PFAPA-синдром, синдром Маршалла).** Единственное заболевание из группы ABC, молекулярно-генетическая природа которого не установлена. Характеризуется рецидивирующими эпизодами лихорадки, как правило, ежемесячными с четкими межприступными интервалами, продолжительностью 3–6 дней, в сочетании с ангинами. Это заболевание, при котором мать ребенка может ошибочно назвать дату следующей ангины. Длительность лихорадки – от 3 до 5 дней, типичен экссудативный фарингит, при этом дети обычно не жалуются на боль в горле. Характерен регионарный лимфаденит, как правило, не сопровождающийся выраженным болевым синдромом. Афтозное поражение слизистой оболочки полости рта, боль в животе, суставах, мышцах отмечаются не при каждом приступе [17].

Полностью отсутствует эффект антибактериальной терапии. Заболевание протекает весьма стереотипно. Пациентам с PFAPA-синдромом зачастую неоправданно назначают курсы антибактериальной терапии. Мы наблюдали девочку, имевшую 42 эпизода ангины в структуре PFAPA-синдрома, каждый из которых безуспешно лечили антибиотиком.

Лабораторная диагностика неспецифична: повышение СОЭ, уровня СРБ, нейтрофильный лейкоцитоз, SAA во время приступа. Вне приступа все показатели в норме. Для диагностики и лечения используют тест с преднизолоном, схема терапии идентична таковой при HIDS. Примечательно, что на фоне лечения преднизолоном исчезают лихорадка и симптомы экссудативного фарингита, аденита и афтозного стоматита. Характерно резкое снижение повышенного ранее уровня СРБ. Терапия PFAPA-синдрома заключается в назначении 1–2-дневного курса преднизолона (как указано выше), однако часто это приводит к укорочению межприступного периода, что неминуемо заканчивается хирургическим лечением – тонзиллэктомией, эффективной в 99% случаев. При подозрении на PFAPA-синдром мы рекомендуем выполнить клинический анализ крови (СРБ и фибриноген) в первые 24–48 ч после начала приступа, затем – тест с преднизолоном и повторно проконтролировать показатели активности. При положительном тесте (разрешение симптомов заболевания, нормализация показателей воспалительной активности) диагностируют PFAPA-синдром и направляют пациента к ЛОР-врачу для выполнения тонзиллэктомии.

**Диагностические критерии PFAPA-синдрома [18]:**

- рецидивирующие эпизоды фебрильной лихорадки с дебутом в возрасте до 5 лет в сочетании как минимум с 1 из 3 следующих симптомов при отсутствии признаков инфекции верхних дыхательных путей и циклической нейтропении: афтозный стоматит; шейный лимфаденит; фарингит.

С пациентами, страдающими PFAPA, чаще встречаются педиатры, оториноларингологи, инфекционисты, аллергологи, иммунологи, к ревматологам такие больные попадают реже.

В настоящее время наиболее трудны для распознавания ABC, не имеющие четко очерченной клинической картины: HIDS, TRAPS и FMF. В связи с этим группой по изучению ABC, работающей в проекте EUROFEVER под руководством M. Gattorno, выведена формула, получившая название Gaslini score (по месту основного центра – госпиталь Gaslini в Генуе). Эта формула позволяет по клиническим симптомам выделить пациентов с высоким вероятным ABC, которым необходимо генетическое типирование, и пациентов, у которых вероятность ABC невелика. На основании этой формулы был разработан также клиничко-диагностический алгоритм, с помощью которого можно распознать пациентов с некоторыми ABC, не имеющими отчетливой клинической картины, и определить показания для молекулярно-генетического типирования и его сроки, выбрать приоритетные для молекулярно-генетического типирования гены.

Диагностический алгоритм, основанный на использовании Gaslini score, представлен на рис. 2 [19].

**Расчет Gaslini score:**

$$- (0,067 \times \text{возраст}^*) + (1,494 \times \text{боль в животе}^1) - (1,504 \times \text{афтозное поражение слизистой оболочки}^2) + (1,958 \times \text{боль в грудной клетке}^3) + (0,901 \times \text{диарея}^4) + (1,503 \times \text{семейный анамнез}^5)$$

\* возраст указывается в месяцах, наличие и выраженность всех остальных клинических симптомов оцениваются только во время приступа, вне приступа оценка не проводится.

Для расчета Gaslini score используют следующие коды (см. таблицу).

*Коды для расчета Gaslini score*

Признак	Код
1. Боль в животе	Никогда – 0 Иногда или часто – 2 Всегда – 3
2. Афтозное поражение	Никогда – 0 Иногда или часто – 1 Всегда – 2
3. Боль в грудной клетке	Нет – 0 Есть – 1
4. Диарея	Никогда – 0 Иногда – 1 Часто – 2 Всегда – 3
5. Семейный анамнез	Нет – 0 Есть – 1

## Л Е К Ц И Я

Сегодня благодаря появлению медицинских центров, занимающихся проблемой диагностики и лечения АВС, новых лекарственных препаратов судьба пациентов с АВС не кажется столь безнадежной, как десятилетие назад, когда в нашей стране лишь очень немногие врачи знали об этой группе заболеваний, отсутствовали возможности их диагно-

стики и специфической терапии. Расширение знаний об АВС, разработка простых клинико-диагностических алгоритмов способствуют раннему распознаванию заболеваний этой группы и позволяют избежать необоснованного назначения дорогостоящих и инвазивных диагностических процедур у многих пациентов.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010;(140):784–90.
2. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;(1):74–81.
3. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997;17:25–31.
4. Tunca M, Akar S, Onen F et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Turkish FMF Study Group. Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1–11.
5. Dunsunel R, Dursun I, Gü ndü z Z et al. Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatr Int*. 2008;50(2):208–12.
6. Kone-Paut I, Hentgen V, Guillaume-Czitrom S et al. The clinical spectrum of 94 patients carrying a single mutated MEFV allele. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;(48):840–2.
7. Camus D, Shinar Y, Aamar S et al. «Silent» carriage of two familial Mediterranean fever gene mutations in large families with only a single identified patient. *Clin Genet*. 2011;(82):288–91.
8. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthr Rheum*. 2002;(46):3340–8.
9. Prieur AM, Griselli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation. *J Pediatr*. 1981;(99):79–83.
10. Tanaka N, Izawa K, Saito MK et al. High Incidence of NLRP3 Somatic Mosaicism in Patients With Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous, Articular Syndrome: Results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3625–32.
11. Prieur AM, Griselli C, Lampert F et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheum Suppl*. 1987;(66):57–68.
12. Kuehmerle-Deschner JB, Koitschev A, Ummenhofer K et al. Hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Arthr Rheum*. 2013;65(3):824–31.
13. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ et al. The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. Long-term efficacy and safety profile of rilonacept in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes: results of a 72-week open-label extension study. *Clin Ther*. 2012;34(10):2091–103.
14. Caorsi R, Lepore L, Zulian F et al. The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthr Res Ther*. 2013;15(1):R33.
15. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999;97(1):133–44.
16. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthr Rheum*. 2012;64(3):908–13.
17. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110(1):43–6.
18. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8(9):658–9.
19. Gattorno M, Sormani MN, D’Osualdo A et al. A Diagnostic Score for Molecular Analysis of Hereditary Autoinflammatory Syndromes With Periodic Fever in Children. *Arthr Rheum*. 2008;58(6):1823–32.

*Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.*