

## Аутоиммунитет и аутовоспаление в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний

Н.П. Шилкина<sup>1</sup>, И.В. Масина<sup>1</sup>, И.В. Дряженкова<sup>2</sup>, А.А. Виноградов<sup>1</sup>, И.Е. Юнонин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

<sup>2</sup>ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" г. Ярославль», Ярославль, Россия

### Резюме

Ревматические болезни относятся к группе иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ), в патогенезе которых имеют значение как аутоиммунные, так и аутовоспалительные процессы.

**Цель.** Представить гетерогенный патогенез развития воспаления при ИВЗ.

**Материалы и методы.** Обследованы 260 больных с ИВЗ: 242 – с системными аутоиммунными заболеваниями: 65 – системной красной волчанкой, 50 – системной склеродермией, 127 – системными васкулитами (СВ) и 18 лиц с аутовоспалительными заболеваниями: 8 – болезнью Бехчета, 2 – периодической болезнью, 5 – семейной холодовой крапивницей, 2 – идиопатическим лобулярным панникулитом и 1 – рецидивирующим полихондритом. Проведено исследование комплемента, антигена фактора Виллебранда (ФВ:АГ), антиядерных антител, антител к нативной ДНК, антиэндотелиальных антител, антител к топоизомеразе I (анти-Scl-70), антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), антикардиолипидных антител – аКЛ (аКЛ IgG и аКЛ IgM), криоглобулинов, СОЭ, С-реактивного белка.

**Результаты.** Аутоиммунные заболевания (АВЗ) характеризовались синтезом широкого спектра антител: основными серологическими маркерами при скрининге следует считать антиядерные антитела (у 75%). Практически у больных всех групп имела место гипокомплементемия со снижением С3- и С4-комплемента. При системной красной волчанке серологическим маркером являются антитела к нативной ДНК (у 71%), при системной склеродермии – аScl-70 (у 17%), АНЦА-ассоциированных СВ-АНЦА (у 94%), аКЛ (у 14%). При гранулематозе Вегенера АНЦА определены у 94% больных в активной стадии, отмечена корреляция АНЦА с индексом клинической активности васкулита. В остальных группах больных СВ АНЦА выделялись в единичных случаях. Криоглобулины отмечены у всех пациентов с криоглобулинемическим васкулитом. аКЛ IgG и аКЛ IgM являлись маркерами антифосфолипидного синдрома. Антиэндотелиальные антитела имели значительный спектр колебаний. Высокие показатели ФВ:АГ отмечены при всех указанных нозологических формах, особенно при гранулематозе Вегенера и геморрагическом васкулите. Среди лабораторных тестов активности процесса наиболее значимыми следует считать определение СОЭ, С-реактивного белка и ФВ:АГ, который также считается маркером поражения сосудистой стенки. Даются этапы диагностического поиска, клиническая характеристика и изменения лабораторных показателей у больных АВЗ.

**Заключение.** Выделение из группы ИВЗ больных АВЗ служит показанием для генетического исследования этого контингента с апробацией использования для их лечения биологической терапии.

**Ключевые слова:** иммуновоспалительные заболевания, аутовоспалительные заболевания, болезнь Бехчета, рецидивирующий полихондрит, серологические маркеры.

*Для цитирования:* Шилкина Н.П., Масина И.В., Дряженкова И.В. и др. Аутоиммунитет и аутовоспаление в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 120–125. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200442

## Autoimmunity and autoinflammation in pathogenesis of immunoinflammatory diseases

N.P. Shilkina<sup>1</sup>, I.V. Masina<sup>1</sup>, I.V. Dryazhenkova<sup>2</sup>, A.A. Vinogradov<sup>1</sup>, I.E. Yunonin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

<sup>2</sup>Clinical Hospital "RZD-Medicine", Yaroslavl, Russia

Rheumatic diseases relate to the group of the immunoinflammatory diseases (IID), in pathogenesis of which have a value both autoimmune and autoinflammatory processes.

**Aim.** To present the heterogeneous pathogenesis of inflammation in IID.

**Materials and methods.** It is inspected 260 patients (pts) with IID: 242 pts with systemic autoimmune diseases (SAD): 65 systemic lupus erythematosus, 50 systemic sclerosis, 127 systemic vasculitides (SV) and 18 patients with autoinflammatory diseases (AID): 8 Behcet's disease, 2 periodic disease, 5 familial cold fever, 2 idiopathic lobular panniculitis and 1 relapsing polychondritis. Is carried out a study of complement, antigen of von Willebrand factor (FW:AG), antinuclear antibodies, antibodies to DNA, anti-endothelial antibodies, antibodies to topoizomerase I (anti-Scl-70), antineutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA), anticardiolipin antibodies (aCL IgG and aCL IgM), cryoglobulins, VS, CRP.

**Results.** SAD were characterized by the synthesis of wide antibodies spectrum. As the basic serological marker at the screening it follows to consider antinuclear antibodies (75%). Practically in all groups it took place hypocomplemetemia with reduction of C3 and C4 complement. With systemic lupus erythematosus are revealed antibodies to DNA (71%), with ANCA-associated SV-ANCA (94%), aCL (14%); with SSD – aScl-70 (17%). At Wegener granulomatosis ANCA are determined in 94% patients in the active stage. It is noted correlation ANCA with the index of the clinical activity of vasculitis. In the remaining SV groups ANCA were separated in the single cases. Cryoglobulins are noted in all patients with cryoglobulinemic vasculitis. aCL IgG and aCL IgM were the markers of antiphospholipid syndrome. Anti-endothelial antibodies had significant oscillation spectrum. High indices FW:AG are noted with all above nosologic forms indicated, especially with Wegener granulomatosis and vasculitis hemorrhagic. Among the laboratory tests of inflammatory activity should be considered the determination of VS, CRP and FW:AG, which is also considered the marker of vascular wall defeat. Is given clinical characteristic and changes in the laboratory indices at AID:

**Conclusion.** Isolation from the group IID of patients with AID serves as indication for a genetic study of this contingent with the approval of use for their treatment of biological therapy. Isolation from the group SAD patients with AID serves as indication for a genetic study of this contingent with the approval of use for their treatment of biological therapy.

**Keywords:** immunoinflammatory diseases, autoinflammatory diseases, Behcet's disease, relapsing polychondritis, serological markers of autoimmune rheumatic diseases.

*For citation:* Shilkina N.P., Masina I.V., Dryazhenkova I.V., et al. Autoimmunity and autoinflammation in pathogenesis of immunoinflammatory diseases. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 120–125. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200442

АВЗ – аутовоспалительное заболевание  
 АИЗ – аутоиммунное заболевание  
 аКЛ – антикардиолипидное антитело  
 АНА – антинуклеарное антитело  
 АНЦА – антинейтрофильное цитоплазматическое антитело  
 ББ – болезнь Бехчета  
 ГрВ – гранулематоз Вегенера  
 ИВЗ – иммуновоспалительное заболевание  
 МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

РФ – ревматоидный фактор  
 СВ – системный васкулит  
 СРБ – С-реактивный белок  
 ССЛ – семейная средиземноморская лихорадка  
 ФВ:АГ – фактора фон Виллебранда антиген  
 Ig – иммуноглобулин  
 IL – интерлейкин  
 TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

В настоящее время ревматические болезни рассматриваются как иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ), которые в зависимости от преобладающих механизмов активации иммунитета подразделяются на аутоиммунные заболевания (АИЗ) и аутовоспалительные заболевания (АВЗ). Патогенез АИЗ связан с антигениндуцированным синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов. Из группы ИВЗ выделены АВЗ – генетически детерминированные заболевания, в основе которых лежит нарушение регуляции механизмов воспаления [1, 2].

АВЗ включает целый ряд заболеваний, прежде всего моногенные периодические лихорадки, в том числе семейную средиземноморскую лихорадку (ССЛ) или периодическую болезнь, криопиринассоциированные синдромы типа семейной холодовой крапивницы, а также немоногенных (мультифакторальных) заболеваний типа болезни Бехчета (ББ) и др. [1, 2]. АВЗ относятся к наследственным состояниям, связанным с мутацией определенного гена. В основном болезни данного профиля диагностируют педиатры, хотя ревматологи могут встречать их и в более старших возрастных группах. АВЗ характеризуются наличием периодических приступов лихорадки и клинической симптоматики, напоминающей инфекционный процесс или ревматические заболевания, но ни инфекционного агента, ни иммунодефицита, ни высоких титров каких-либо антител, характерных для АИЗ, не определяется. Возвратные эпизоды системного воспалительного процесса помимо лихорадки проявляются асептическим воспалением серозных оболочек, суставов, миндалин, кожных покровов, слизистых оболочек [2–4].

В основе патогенеза АВЗ лежат активация врожденного иммунитета и развитие системного асептического воспаления, связанного с избыточным превращением неактивной формы интерлейкина (IL)-1 $\beta$  в активную форму [5]. Предполагается, что гиперпродукция провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  во многом определяет «перекрест» между аутоиммунитетом и аутовоспалением, характерный для многих ИВЗ [1, 6].

Данное сообщение касается в основном изучения патогенеза у больных АИЗ и трудностей дифференциальной диагностики АВЗ.

**Цель исследования** – представить гетерогенный патогенез развития воспаления при иммунных воспалительных заболеваниях.

#### Сведения об авторах:

Масина Ирина Вячеславовна – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО ЯГМУ. ORCID: 0000-0002-6753-8054

Драженкова Ирина Валентиновна – д.м.н., глав. врач ЧУЗ «КБ "РЖД-Медицина" г. Ярославль»

Виноградов Алексей Алексеевич – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЯГМУ

Юнонин Игорь Евгеньевич – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЯГМУ. ORCID: 0000-0002-0515-4362

## Материалы и методы

Обследованы 260 больных с ИВЗ: 242 – с системными аутоиммунными ревматическими заболеваниями (АИЗ): 65 – системной красной волчанкой, 50 – системной склеродермией, 127 больных системными васкулитами (СВ): 15 – узелковым полиартериитом, 20 – облитерирующим тромбангиитом, 31 – неспецифическим аortoартериитом, 30 – геморрагическим васкулитом, 24 – гранулематозом Вегенера (ГрВ), 7 – криоглобулинемическим васкулитом и 18 – АВЗ: 8 – ББ, 2 – периодической болезнью, 5 – семейной холодовой крапивницей, 2 – идиопатическим лобулярным паникулитом и 1 – рецидивирующим полихондритом.

Проведено исследование комплемента. Уровень антиэндотелиальных антител определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (К.В. Саложин и соавт., 1995). Твердофазный иммуноферментный анализ использован и для определения антинуклеарных антител (АНА), антител к ДНК, антител к топоизомеразе I (анти-Scl-70), антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), антикардиолипидных антител (аКЛ) изотипов IgG и IgM, криоглобулинов, концентрации антигена фактора фон Виллебранда (ФВ:АГ) и С-реактивного белка (СРБ).

## Результаты и обсуждение

АИЗ характеризовались синтезом широкого спектра антител: основными серологическими маркерами при скрининге следует считать АНА (у 75%). Практически у больных всех групп имела место гипоккомплементемия со снижением С3- и С4-комплемента. При системной красной волчанке выявлены антитела к ДНК (у 71%), при АНЦА-ассоциированных СВ-АНЦА (у 94%), аКЛ (у 14%); системной склеродермии – aScl-70 (у 17%), ГрВ АНЦА определены у 94% больных в активной стадии, отмечена корреляция АНЦА с индексом клинической активности васкулита ( $r=0,64$ ;  $p<0,01$ ). В остальных группах больных СВ АНЦА выделялись в единичных случаях. Криоглобулины отмечены у всех 7 больных криоглобулинемическим васкулитом. аКЛ IgG и аКЛ IgM являлись маркерами вторичного антифосфолипидного синдрома. Антиэндотелиальные антитела имели значительный спектр колебаний: от 47% при узелковом полиартериите до 6% больных при облитерирующем тромбангиите. Высокие показатели ФВ:АГ отмечены при всех указанных нозологических формах, особенно при ГрВ и геморрагическом васкулите (у 61 и 46% больных соответственно). Среди лабораторных тестов активности процесса наиболее значимыми следует считать определение СОЭ,

#### Контактная информация:

Шилкина Наталья Петровна – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЯГМУ. Тел.: +7(4852)30-02-10; +7(4852)44-54-04; e-mail: shilkin39@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3982-7588

СРБ и ФВ:АГ, который также определяется как маркер поражения сосудистой стенки.

ББ относится к группе СВ, которая имеет этнические особенности (М35.2. по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10). В нашей стране классическими стали работы З.С. Алекберовой по диагностике и лечению этой болезни Великого шелкового пути [7, 8]. Болезнь/синдром Бехчета представляет собой СВ сосудов различного типа и калибра, затрагивающий кожу, слизистые оболочки, суставы, глаза, артерии, вены, центральную нервную систему («нейро-Бехчет») и желудочно-кишечный тракт [9]. И ранее ревматологи обращали внимание, что это заболевание по течению несколько отличалось от типичных васкулитных синдромов, хотя описывали и так называемый «васкуло-Бехчет» [9], но чаще всего его проявлением считалось поражение венозного русла, преимущественно в виде тромбоза глубоких вен.

Под наблюдением находились 8 больных ББ, мужчин молодого возраста, 5 из которых с Северного Кавказа, имели место типичные диагностические критерии ББ [10]: афтозный стоматит (100%), язвы в области гениталий (50%), поражения глаз (75%) и кожи (37%). Эпизоды лихорадки отмечены у всех, причем в 3 случаях она достигала 38,5°C. Указанные серологические маркеры, типичные для АИЗ, для больных ББ нехарактерны, что, конечно, всегда обращало на себя внимание. У всех пациентов в период обострения повышены СОЭ и СРБ. У 4 больных сделан генетический анализ с определением генетического маркера ББ – HLA-B51, который оказался положительным.

В лечении использовали глюкокортикостероиды, включая пульс-терапию, с постоянной поддерживающей терапией в небольших дозах, иммуносупрессанты с назначением циклоспорина А, у 3 больных с пануевитом после консультации профессора З.С. Алекберовой, что помогло избежать развития слепоты. Генно-инженерные биологические препараты в виде ингибитора фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) инфликсимаба применялись в 1 случае с положительным эффектом.

Апробация использования для лечения ББ ингибиторов TNF- $\alpha$  – инфликсимаба и адалимумаба представлена в работе С.О. Салугиной и соавт. [2]. Выявленное при ББ повышение IL-17 открывает перспективы использования препарата секукинумаб – моноклональных антител к IL-17 [11].

У 2 мужчин диагностирована периодическая болезнь, или средиземноморская лихорадка, которая соответствовала существующим в настоящее время критериям [2, 12]. У одного из них, осетина по национальности, заболевание началось в возрасте 10 лет и характеризовалось стереотипными приступами лихорадки в течение 2–3 дней, распространенным перитонитом и моноартритом правого коленного сустава; 5 раз оперирован по поводу болей в животе, включая аппендэктомии и холецистэктомии. У 2-го больного, армянина по национальности, начало болезни относилось к 7-летнему возрасту, проявлялось приступами лихорадки, полисерозита с вовлечением брюшины, плевры, перикарда и моноартритом левого голеностопного сустава с выраженной экссудацией. Оперирован 7 раз. У обоих больных во время приступов повышены острофазовые маркеры (СОЭ, СРБ), увеличения лейкоцитов не отмечалось. Через 15 и 17 лет больные умерли от хронической болезни почек, осложненной хронической почечной недостаточностью.

Обследованы 5 больных, направленных на консультацию дерматологами для исключения АИЗ с диагнозом «холодовая крапивница». Больные с детства. Двое из них заболели после переезда из теплого климата в более холодный. Реци-

дивировали высыпания на коже уртикарного характера в холодное время года, в связи с чем в течение нескольких лет 4 человека не ходили в школу, занимались дома. Трое больных не могли употреблять холодную пищу. Обращали на себя внимание невысокие титры широкого спектра антител или их отсутствие, отрицательные пробы на все бытовые, эпидермальные, пыльцевые и пищевые аллергены, нормальные цифры криоглобулинов, а также постоянно высокие показатели IgE – до 1015–1946 МЕ/мл. Эффекта от широкого спектра антиаллергических препаратов не имелось. Глюкокортикостероиды не назначались.

Двое больных направлены на консультацию в Москву для проведения молекулярно-генетического анализа и назначения терапии, если будут выявлены показания, биологически активными препаратами.

В настоящее время эти случаи относятся к группе АВЗ типа криопиринассоциированных периодических синдромов: семейная холодовая крапивница криопиринассоциированная – FCU (Familial Cold Urticaria) [13].

У 2 больных диагностирован идиопатический лобулярный панникулит (панникулит Вебера–Крисчена, М35.6 по МКБ-10). Заболевание характеризовалось рецидивирующей лихорадкой, болями в суставах и мышцах, появлением узлов в подкожно-жировой клетчатке. Диагноз поставлен с использованием алгоритма, предложенного О.Н. Егоровой и соавт. [14]. При исследовании биоптата кожи и подкожно-жировой клетчатки выявлены: лейко-лимфоцитарная инфильтрация, единичные многоядерные клетки, очаги некроза и пролиферация липоцитов. Вероятными иницирующими факторами можно считать в одном случае хирургическое вмешательство, в другом – курсы «сухого голодания», используемые для снижения массы тела при ожирении.

Значительные трудности возникли при диагностике заболевания у больного С. (1960 год рождения, армянин). Случай опубликован нами ранее [15]. При поступлении в стационар он предъявлял жалобы на лихорадку с периодическими подъемами температуры до 38,5–39,0°C, похудение за 2 мес на 5 кг, снижение аппетита, потливость в ночное время, общую слабость. Болен около 6 мес. Направлен в стационар для обследования с диагнозом «лихорадка неясного генеза».

Этапы диагностического поиска состояли из исключения инфекционного заболевания с определением широкого спектра возможных возбудителей, туберкулеза, инфекционного эндокардита – результаты отрицательные. Затем предполагалось наличие септического состояния в связи с выраженной лейкомоидной реакцией крови миелоидного типа и наличием токсигенной зернистости нейтрофилов в периферической крови и костном мозге.

Гемокультура, взятая до назначения антибиотиков, и последующие трехкратные посева крови, а также толстая капля наличия возбудителя не выявили. Первичный очаг также не определен. Анализ крови на прокальцитонин отрицательный. Проводилась дифференциальная диагностика с паранеопластическим синдромом всеми доступными клиническими, функциональными и лучевыми методами исследования с негативным результатом. Выраженные изменения при 3 повторных пункциях костного мозга послужили поводом для обследования на наличие заболевания крови, прежде всего миеломной болезни, но полученные данные позволили трактовать изменения только как реактивные.

При стерильной пункции в миелоидном ростке обнаружены недифференцированные бласты – 3,4%, промиелоциты – 8,2%, миелоциты – 16,0%, метамиелоциты – 20,0%, палочкоядерные нейтрофилы – 15,0%, сегментоядерные нейтрофилы – 10,2%. Обращало на себя внимание



и увеличение числа плазматических элементов до 10,4%, затем имел место рост плазматических клеток до 15,0%. Среди них встречались двух- и трехъядерные клетки, обнаруживались и небольшие их скопления. Заключение: картина костного мозга больше соответствует реактивному его состоянию, однако, учитывая некоторые морфологические особенности плазматических клеток, нельзя исключить очаговую форму миеломы. Тот случай, когда материал взят не из опухолевого узла.

Выполнено иммунологическое исследование крови, в котором получены высокие значения IgE 1014,5 МЕ/мл (при норме ниже 100 МЕ/мл), незначительное повышение IgA до 4,97 г/л (норма до 4,0 г/л) и РФ до 21,5 U/L (при норме ниже 15 U/L). АНА отрицательные. АНЦА: к миелопероксидазе IgG 13,42 отн. ед./мл (норма ниже 20), антитела к протеиназе-3 IgG 0,37 отн. ед./мл (норма ниже 20). Не определяли антитела к коллагену II.

Больному назначена антибактериальная и дезинтоксикационная терапия. Состояние его не улучшилось, сохранялись лихорадка до 39,0°C, боли в нижних конечностях, выраженная общая слабость, плохой аппетит. СОЭ увеличилась до 75 мм/ч, СРБ – до 133 мг/л. К терапии подключен левофлоксацин 500 мг внутривенно в день. Эффекта от проводимой терапии не зафиксировано. При этом на прием нестероидных противовоспалительных препаратов наблюдалось снижение температуры, иногда до нормальных значений, но с последующим быстрым подъемом.

На 23-й день пребывания в стационаре у пациента появились резкие боли в области ушных раковин, левая ушная раковина увеличилась в размере, появилась выраженная гиперемия, за исключением мочки уха. На следующий день аналогичные явления развились со стороны правого уха, наблюдались отек и гиперемия в области переносицы, отек, гиперемия и боль при движении в области голеностопных суставов, боли в коленных суставах.

Пациенту выставлен диагноз: рецидивирующий полихондрит с поражением хрящей ушных раковин, носа, реактивным артритом голеностопных и коленных суставов, лейкоцитарной реакцией миелоидного типа (класс XIII. М.94.1 МКБ-10) [16, 17].

Больному назначен преднизолон, начиная с дозы 60 мг внутривенно с последующим снижением и поддерживающей терапией. Состояние значительно улучшилось: температура снизилась до нормы. Гиперемия и боли в области ушных раковин уменьшились, отмечались регрессия суставного синдрома, уменьшение размеров печени и селезенки, положительная динамика со стороны крови со снижением СОЭ до 50 мм/ч, однако СРБ держался на высоких цифрах (130 мг/л).

Таким образом, в результате длительного и сложного диагностического поиска с использованием современных методов инструментальной и лабораторной диагностики, наблюдая за динамикой симптомов, эффектом от проводимой терапии, сделан вывод, что ведущим в патогенезе является аутовоспалительный процесс. Отсутствие повышения аутоантител у данного пациента и клинические проявления позволяют предположить, что данный случай можно отнести к группе АВЗ, вероятно, генетически обусловленных.

Рекомендованы исследование цитокинового профиля, в частности IL-1, антител к коллагену II типа и проведение молекулярно-генетического исследования в лаборатории Москвы, где диагноз подтвержден.

В настоящее время нередко на консультацию к ревматологам направляют больных, которые достаточно полно обследованы для исключения инфекционных, гематологических, опухолевых и других заболеваний, но диагноз остается

неясным, так как сохраняются лихорадка, поражения слизистых оболочек, суставов, центральной нервной системы и других органов, при этом серологические маркеры не реагируют, а такие показатели воспаления, как СОЭ и СРБ, резко повышаются. Диагноз при направлении формулируется как «системное заболевание», АИЗ или «ревматическое заболевание» неясной этиологии. Пациенты получают антибиотики в высоких дозировках, как правило, без эффекта. Выделение группы АВЗ позволяет несколько по-другому трактовать указанную симптоматику, используя новые серологические и генетические маркеры, и определять подходы к лекарственной терапии [1, 13, 18].

Описано более 25 различных АВЗ [4]. Российский опыт диагностики АВЗ у 101 больного в возрасте от 6,5 мес до 60 лет с длительностью заболевания от 1 мес до 44 лет представлен в исследовании С.О. Салугиной и соавт. из ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» [2]. Авторы дали клинико-генетическую характеристику указанного контингента больных. Лечение пациентов на протяжении всего периода болезни представляло большие сложности и носило симптоматический характер. Некоторые из них получали ингибиторы IL-1 (канакинумаб).

В обзорной статье Н.А. Мухина и соавт. [19] АВЗ определяются как гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся беспричинно повторяющимися обострениями воспалительного процесса вследствие генетически детерминированных нарушений врожденного иммунитета и сопровождающихся бесконтрольной гиперсекрецией IL-1β.

С.О. Салугина и соавт. считают, что АВЗ являются «диагнозом исключения» [2, 13]. Следует исключить инфекционные заболевания, неопластические процессы, воспалительные ревматические заболевания, воспалительные заболевания кишечника, иммунодефициты. Авторы предложили алгоритм диагностики АВЗ и определяют их как гетерогенную группу редких генетических заболеваний, которые характеризуются эпизодами лихорадки в сочетании с кожными высыпаниями, мышечно-скелетными, неврологическими и другими проявлениями. Для этих состояний характерно наличие острофазового воспалительного ответа: повышение СОЭ, уровня СРБ, сывороточного амилоида А-SSA и отсутствие аутоантител и специфических аутореактивных клеток. Важным практическим выводом из проведенного исследования остается тот факт, что повышение уровня острофазовых маркеров в крови в течение заболевания является облигатным признаком для постановки диагноза АВЗ [13]. Полученные нами данные полностью подтверждают указанный вывод.

В то же время следует обратить внимание и на повышение содержания IgE у ряда исследуемых нами больных с отрицательными пробами на наличие широкого спектра аллергенов. В МКБ-10 в классе III «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» указан синдром гипериммуноглобулина E (IgE), код D82.4, но, по данным литературы, этот синдром чаще всего сопровождается гиперэозинофилией [20], что отсутствовало в наших наблюдениях. Безусловно, требуются дальнейшие серологические и генетические исследования данного феномена.

Среди АВЗ выделяются болезни, имеющие наследственную моногенную природу и мультифакториальные заболевания с полигенным характером наследования предрасположенности [13].

Классификация АВЗ на основании их патогенеза и критерии активности освещены в работе Н.А. Мухина и соавт. [19].

Одними из основных эффекторных клеток аутовоспалительных реакций являются нейтрофилы, которые способны уничтожить патоген с помощью такого механизма, как фагоцитоз. В то же время описан новый путь активации нейтрофилов, сопряженный с их гибелью, – нетоз, развитие которого могут вызвать провоспалительные медиаторы, такие как TNF- $\alpha$ , IL-8 и др. Клетки, вступившие в нетоз, не поглощаются фагоцитами и запускают механизм активации воспаления [19, 21].

Современные представления о ББ приведены в клиническом разборе С.В. Моисеева и соавт. [22]. Семейная агрегация (повторные случаи заболевания в семьях пробандов) рассматривается как аргумент в пользу генетической природы ББ. Родственники пробанда с рецидивирующим афтозным стоматитом должны быть включены в группу риска по ББ [23].

В 2018 г. рабочая группа EULAR с привлечением в качестве экспертов врачей различных специальностей провела обновление имеющихся рекомендаций/синдрома Бехчета. Представлены 5 принципов и 10 рекомендаций по ведению больных [9, 24]. Даны рекомендации по кожно-слизистым проявлениям, поражениям глаз, изолированному переднему увеиту, острому тромбозу глубоких вен, поражениям артерий, желудочно-кишечного тракта, включая рефрактерное/тяжелое поражение желудочно-кишечного тракта, поражение нервной системы и суставов. Сделана попытка стандартизировать подходы к ведению пациентов с ББ, хотя до настоящего времени продолжается обсуждение вопросов терминологии: «болезнь Бехчета» или «синдром Бехчета». Подчеркивается, что новые рекомендации особенно актуальны для случаев ББ, требующих взаимодействия врачей различных специальностей.

Термин «семейные периодические лихорадки» включает периодическую болезнь и так называемые криопиринопатии, к которым относится и семейная холодовая крапивница. Все эти заболевания характеризуются беспричинно повторяющимися приступами лихорадки в сочетании с воспалением кожи, серозных оболочек и суставов. В обзоре В.В. Рамеева и соавт. представлены современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения периодической болезни с использова-

нием канакинумаба – человеческих моноклональных IgG1 антител к IL-1 [12].

Значительный контингент больных с панникулитами обследован О.Н. Егоровой и соавт. из ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» [14] с изучением генетических аспектов этой патологии [25].

В обзорной статье Н.Н. Кузьминой и соавт. [26] представлены варианты классификации, патогенетические особенности и клиническая характеристика АВЗ в педиатрической практике.

В настоящее время показано [19], что аутовоспалительные реакции играют роль в патогенезе таких заболеваний, как подагра, серонегативные спондилоартропатии, воспалительные заболевания кишечника, интерстициальные болезни легких.

## Заключение

Данное исследование имеет цель привлечь внимание к новой терминологии и трактовкам диагностики и лечения ИВЗ. Биомаркеры могут быть использованы в качестве «терапевтических мишеней» для генно-инженерных биологических препаратов – моноклональных антител и гибридных белковых молекул при АИЗ.

Полученные данные позволяют подтвердить мнение С.О. Салугиной и соавт. [13], что облигатным признаком для постановки диагноза АВЗ можно считать повышение уровня острофазовых маркеров в крови в течение заболевания.

Выделение группы АВЗ служит показанием для генетического исследования и определения цитокинового профиля этого контингента больных с апробацией использования для их лечения биологической терапии.

Такие пациенты нуждаются в мультидисциплинарном подходе, и, учитывая, что ранняя диагностика АВЗ является ключом к их успешному лечению, наиболее важной представляется осведомленность врачей первичного звена об этих редких заболеваниях.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
2. Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н. и др. Аутовоспалительные заболевания в ревматологии – российский опыт. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):271-80 [Salugina SO, Fedorov ES, Kuzmina NN, et al. Autoinflammatory diseases in rheumatology: Russian experience. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):271-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-271-280
3. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Аутовоспалительные заболевания: общее понятие, механизмы развития, клиническая картина, подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(2):49-63 [Rameev VV, Kozlovskaya LV. Autoinflammatory diseases: general idea, development mechanisms, clinical present. *Nephrology*. 2012;16(2):49-63 (In Russ.)]. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-2-49-63
4. Щербина А.Ю. Аутовоспалительные заболевания – взгляд иммунолога. *Совр. ревматология*. 2015;1:48-54 [Shcherbina AYU. Autoinflammatory diseases: An immunologist's view. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology J*. 2015;1:48-54 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-48-54
5. Goldbach-Mansky R, Kastner DL. Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implication for common illnesses. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1141-51. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.0161
6. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013;39:1003-18. doi:10.1016/j.immuni.2013.11.010
7. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(1):52-8 [Alekberova ZS. Behcet's disease (a lecture). *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):52-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1202
8. Алекберова З.С., Овчаров П.С., Лисицына Т.А. и др. Болезнь Бехчета: внутрисердечный тромбоз (описание двух наблюдений и обзор литературы). *Терапевтический архив*. 2017;89(5):79-82 [Alekberova ZS, Ovcharov PS, Lisitsyna TA, et al. Behcet's disease: Intracardiac thrombosis (a description of two cases and a review of literature). *Therapeutic Archive*. 2017;89(5):79-82 (In Russ.)]. doi: 10.14412/terarkh20178964-20
9. Лисицына Т.А., Алекберова З.С., Голоева Р.Г. Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью/синдромом Бехчета (EULAR, 2018). *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):133-41 [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG. New guidelines for the management of patients with Behcet's disease/syndrome (EULAR,

- 2018). *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):133-41 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-133-141
10. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008 Dec;67(12):1656-62. doi: 10.1136/ard.2007.080432
  11. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86 [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
  12. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Чегаева Т.В. и др. Современные представления о периодической болезни и клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Клин. фармакология и терапия*. 2018;27(2):18-26 [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Tchegaeva TV, et al. Familial Mediterranean fever: current concepts, diagnosis and treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;27(2):18-26 (In Russ.].
  13. Салугина С.О., Федоров Е.С., Агафонова Е.М. Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):125-32 [Salugina SO, Fedorov ES, Agafonova EM. Monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults: what a rheumatologist should know. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):125-32 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-125-132
  14. Егорова О.Н., Белов Б.С., Глухова С.И., Раденска-Лоповок С.Г. Идиопатический лобулярный панникулит в ревматологической практике: собственные данные. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):339-45 [Egorova ON, Belov BS, Glukhova SI, Radenska-Lopovok SG. Idiopathic lobular panniculitis in rheumatology practice: the authors' own data. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):339-45 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-339-345
  15. Шилкина Н.П., Масина И.В., Осипова С.Ю., Клоков А.В. Рецидивирующий полихондрит в практике ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):253-6 [Shilkina NP, Masina IV, Osipova SY, Klovok AV. Relapsing polychondritis in rheumatology practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):253-6 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-253-256
  16. Черняк В.И., Савельев А.И., Пагромов А.П. и др. Рецидивирующий полихондрит. *Клиническая медицина*. 2014;11:22-8 [Chernyak VI, Savel'ev AI, Pogromov AP, et al. Relapsing polychondritis. *Clinical Medicine*. 2014; 11: 22-8 (In Russ.].
  17. Kawai H, Nakajima A. Images in clinical medicine. Red puffy ears. *N Engl J Med*. 2010;362:928. doi: 10.1056/NEJMicm0901800
  18. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):324-38 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Current approaches to the laboratory diagnosis of rheumatic diseases: role of molecular and cellular biomarkers. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):324-38 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-324-338
  19. Мухин Н.А., Богданова М.В., Рамеев В.В., Козловская А.В. Аутовоспалительные заболевания и поражение почек. *Терапевтический архив*. 2017;89(6):4-20 [Mukhin NA, Bogdanova MV, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Autoinflammatory diseases and kidney involvement. *Therapeutic Archive*. 2017;89(6):4-20 (In Russ.]. doi: 10.14412/terarkh20178964-20
  20. Freeman AF, Holland SM. Clinical manifestations, etiology and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. *Pediatr Res*. 2009;65:32-7. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819dc8c5
  21. Papayannopoulos V, Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons. *Trends Immunol*. 2009;30(11):513-21. doi: 10.1016/j.it.2009/07.011
  22. Моисеев С.В., Буланов Н.М., Каровайкина Е.А. и др. Современные представления о болезни Бехчета. *Клин. фармакология и терапия*. 2018;27(3):58-66. [Moiseev S.V., Bulanov N.M., Karovaykina E.A. et al. Contemporary concepts about Behcet's disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;27(3):58-66 (In Russ.].
  23. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета: этнос и семейная агрегация. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):244-6 [Alekbberova ZS. Behcet's disease: ethnos and familial aggregation. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):244-6 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-244-246
  24. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:808-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225
  25. Крылов М.Ю., Егорова О.Н., Белов Б.С. Генетические аспекты панникулитов в Российской популяции (пилотное исследование). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):553-6 [Krylov MY, Egorova ON, Belov BS. Genetic aspects of panniculitis in a Russian population : a pilot study. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):553-6 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-553-556
  26. Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С., Мовсисян Г.Р., Салугина С.О. Аутовоспалительные заболевания – современный взгляд на проблему. *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(1):63-75 [Kuzmina NN, Fedorov ES, Movsisyan GR, Salugina SO. Auto-inflammatory diseases – modern view on the problem. *Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):63-75 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-144

Поступила 24.06.2019