

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:

«Дифференциальный диагноз системных аутовоспалительных заболеваний»

Выполнила:

Ординатор 2 года обучения, Кацер А.Б.

Содержание

1. Введение.....	3
2. Общие сведения	4
3. Вопросы диагностики.....	6
4. Моногенные аутовоспалительные заболевания	8
5. Полигенные аутовоспалительные заболевания.....	10
6. Заключение.....	11
7. Список литературы.....	12

Введение

Иммуновоспалительные заболевания сегодня рассматривают как континуум, предполагающий сложное взаимодействие нарушений врожденного (аутовоспаление) и приобретенного (аутоиммунитет) иммунного ответа. Аутовоспалительные реакции являются ключевым фактором патогенеза многочисленных, но редко встречающихся моногенных аутовоспалительных заболеваний и некоторых полигенных болезней (таких как болезнь Стилла взрослых или идиопатический рецидивирующий перикардит). Предполагать аутовоспалительное заболевание следует при наличии клинических (прежде всего лихорадки) и лабораторных (повышение СОЭ и содержания С-реактивного белка, нейтрофильный лейкоцитоз) признаков воспаления, которые нельзя объяснить другими более частыми причинами, такими как инфекции, злокачественные новообразования или аутоиммунные заболевания. Для многих чаще встречающихся моногенных аутовоспалительных заболеваний, таких как периодическая болезнь или криопирин-ассоциированный периодический синдром, характерны приступы лихорадки, сопровождающейся другими клиническими симптомами, которые начинаются в детском или подростковом возрасте и могут проходить самостоятельно. В части случаев сходные проявления наблюдаются у родственников пробанда. Однако при всех аутовоспалительных заболеваниях возможно появление симптомов в зрелом или даже пожилом возрасте и хроническое/рецидивирующее течение без стереотипных приступов. В редких случаях “первым” проявлением, заставляющим обсуждать диагноз аутовоспалительного заболевания, оказывается АА-амилоидоз с поражением почек. При наследственных заболеваниях важное значение в диагностике имеет молекулярно-генетическое исследование. [1-4].

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

В 1999 г. Michael McDermott и Daniel Kastner предложили термин “аутовоспаление” для обозначения группы заболеваний, характеризующихся периодическим развитием локализованного или системного воспаления при отсутствии каких-либо этиологических факторов и аутоиммунных нарушений (аутоантител и аутореактивных лимфоцитов) [1]. В отличие от аутоиммунных заболеваний, генез которых связан с аутоагрессией адаптивного (приобретенного) гуморального или клеточного иммунитета, ключевую роль в патогенезе аутовоспалительных заболеваний играют генетически детерминированные нарушения врожденного иммунитета. Первоначально к этой группе относили несколько редких моногенных заболеваний (наследственных периодических воспалительных синдромов), обусловленных мутациями определенных генов, таких как периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка), синдром недостаточности мевалонаткиназы (гипериммуноглобулинемия D; HIDS/MKD), периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TNF receptor associated periodic syndrome – TRAPS), криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), однако на протяжении последнего десятилетия количество известных аутовоспалительных заболеваний непрерывно увеличивалось на фоне внедрения более совершенных методов молекулярно-генетического исследования в клиническую практику.

Механизмы развития аутовоспалительных заболеваний сложные и неоднородные, так как мутации генов могут вызывать патологические изменения на разных уровнях воспалительного ответа, включая функцию рецепторов, передачу сигнала или эффекторные механизмы воспаления [2]. Например, для инфламмосоматий характерна

неконтролируемая активация инфламмосомы – крупного молекулярного комплекса, образующегося в макрофагах и нейтрофилах и в обычных условиях обеспечивающего защиту от чужеродных микроорганизмов, прежде всего, бактерий. В состав инфламмосомы входит прокаспазы-1, превращающаяся в каспазу-1, которая вызывает активацию и секрецию интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-18, обладающих мощной провоспалительной активностью [3]. Причинами моногенных аутовоспалительных заболеваний могут быть также активация ядерного фактора (NF) κ B, повышенная секреция интерферонов I типа, нарушение образования антагонистов эндогенных цитокинов, мутации генов внутриклеточных NOD2-рецепторов и другие механизмы.

При некоторых аутовоспалительных заболеваниях, в частности болезни Стилла взрослых или рецидивирующем перикардите, первичный генетический дефект не установлен или отсутствует, в связи с чем их считают полигенными. Количество известных моногенных аутовоспалительных заболеваний исчисляется несколькими десятками. Все они встречаются редко, однако аутовоспаление имеет важное значение и в патогенезе более распространенных воспалительных заболеваний, таких как подагрический артрит, спондилоартрит, воспалительные заболевания кишечника и др.

Учитывая результаты генетических исследований и изучения механизмов дисфункции врожденного иммунитета, первоначально аутовоспалительные заболевания противопоставляли аутоиммунным заболеваниям, характеризующимся нарушениями адаптивного иммунитета [4]. Однако сегодня иммуновоспалительные заболевания рассматривают скорее как континуум, предполагающий сложное взаимодействие врожденного и приобретенного иммунного ответа и, соответственно, преобладание тех или иных нарушений [5,6]. Это означает, что аутовоспалительные реакции являются ключевым фактором патогенеза моногенных аутовоспалительных заболеваний, которые находятся на одном конце этого спектра, но принимают участие и в развитии классических аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка или АНЦА-ассоциированные васкулиты (рис. 1) [7,8].

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

Как указано выше, аутовоспалительными считают не только орфанные наследственные заболевания, но и подагру, воспалительные заболевания кишечника или анкилозирующий спондилит, обсуждение которых выходит за рамки настоящей статьи. Соответственно, ниже рассматриваются подходы к диагностике и дифференциальной диагностике только некоторых моногенных и полигенных системных аутовоспалительных заболеваний. Распознавание их, даже при наличии типичных симптомов, нередко представляет трудности в силу низкой информированности врачей о редких заболеваниях в целом и полиморфности клинических проявлений. В связи с этим диагноз аутовоспалительных заболеваний часто устанавливается с большим опозданием, иногда спустя десятилетия после появления первых симптомов. Например, среди 1049 пациентов с различными моногенными аутовоспалительными заболеваниями, включенных в международный регистр Eurofever, медиана срока от начала болезни до установления диагноза составила 7,3 года (от 0,3 до 76 лет), хотя авторы отметили снижение этого показателя в последние десятилетия [9]. Среди более 240 больных с периодической болезнью, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева, в первые 5 лет после появления симптомов диагноз не был установлен ни в одном случае, а у значительной части пациентов срок до установления диагноза достигал 20-30 лет [1].

Дополнительные диагностические трудности создает и тот факт, что некоторые аутовоспалительные заболевания были описаны сравнительно недавно и мало известны даже специалистам, а для подтверждения диагноза необходимы молекулярно-генетические исследования, которые могут быть недоступными. Более того, они не всегда позволяют установить нозологический диагноз, особенно если тестируются не все гены, мутации которых могут привести к развитию аутовоспалительных заболеваний [1]. В упомянутом выше регистре Eurofever у 9% из 1049 пациентов какие-либо мутации генов выявлены не были, а у 5% больных генетические тесты не проводились по техническим или финансовым причинам [9].

Необходимо отметить, что первый показатель явно занижен, так как в обычной клинической практике мутации генов не удается выявить более чем у половины пациентов с предполагаемыми системными аутовоспалительными заболеваниями [2]. Кроме того, результаты генетического исследования могут оказаться мало информативными, если определяются мутации, клиническое значение которых еще не известно.

Необходимо однако подчеркнуть, что приведенные данные не снижают актуальность более широкого использования современных молекулярно-генетических методов для диагностики и дифференциальной диагностики аутовоспалительных заболеваний.

Учитывая наследственный генез моногенных аутовоспалительных заболеваний, первые симптомы их нередко появляются в детском возрасте, а похожие проявления могут наблюдаться у родственников больного. Тем не менее, дебют любого системного аутовоспалительного заболевания возможен и в зрелом и даже пожилом возрасте, а часть пациентов с легким фенотипом, отражающим низкую пенетрантность имеющихся мутаций, могут долгое время не обращаться к врачу. Семейный анамнез, конечно, имеет ключевое значение для распознавания наследственных заболеваний, хотя он может и отсутствовать, особенно при аутосомно-рецессивном типе наследования, а также в небольших семьях. При построении генеалогического древа следует учитывать и возможную вариабельность фенотипа заболевания у членов одной семьи. В регистре Eurofever положительный семейный анамнез определялся менее чем у половины больных с моногенными аутовоспалительными заболеваниями (периодическая болезнь – 34% случаев, CAPS – 48%, TRAPS – 42%, HIDS/MKD – 26%) [7].

Предполагать аутовоспалительное заболевание следует при наличии клинических (прежде всего лихорадки) и лабораторных (повышение СОЭ и содержания С-реактивного белка, нейтрофильный лейкоцитоз) признаков воспаления, которые нельзя объяснить другими более частыми причинами, такими как инфекции, злокачественные новообразования или аутоиммунные заболевания. Для многих чаще встречающихся моногенных заболеваний, таких как периодическая болезнь или CAPS, характерны эпизоды (приступы) лихорадки, которые возникают периодически без явных причин или провоцируются факторами окружающей среды, в том числе стрессом или вирусными инфекциями [8]. В связи с этим в зарубежной литературе их называют “семейными периодическими лихорадками”. Лихорадка обычно сопровождается другими клиническими симптомами, включая разнообразные кожные высыпания, боли в суставах и мышцах, серозит (перитонит, плеврит, перикардит и артрит), лимфаденопатию и др., которые сходны с проявлениями аутоиммунных заболеваний [3,4]. При опросе взрослых пациентов обращают на себя внимание длительный анамнез (месяцы и годы, а иногда даже десятилетия), стереотипность приступов и отсутствие симптомов в межприступные периоды.

Антибиотики не оказывают никакого влияния на проявления аутовоспалительных заболеваний, хотя спонтанное улучшение симптомов может создать ложное представление об эффективности антибактериальной терапии, как правило, только в самом начале болезни, так как со временем отсутствие какого-либо ответа на лечение становится очевидным. Нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероиды могут несколько уменьшить проявления аутовоспаления, однако в целом они мало эффективны или неэффективны при моногенных аутовоспалительных заболеваниях. В то же время глюкокортикостероиды и базисные противовоспалительные препараты остаются средствами первой линии при болезни Стилла взрослых и некоторых других полигенных аутовоспалительных заболеваниях.

В редких случаях “первым” проявлением, заставляющим обсуждать диагноз аутовоспалительного заболевания, оказывается АА-амилоидоз с поражением почек. Т. Laneu и соавт. проанализировали 46 случаев АА-амилоидоза у больных с семейными периодическими лихорадками, в том числе периодической болезнью, TRAPS, CAPS и HIDS/MKD [5]. Хотя медиана возраста на момент развития основного заболевания составила 5 лет, а на момент появления признаков АА-амилоидоза – 38 лет, у половины больных диагноз моногенного аутовоспалительного заболевания до развития АА-амилоидоза не обсуждался. Сходные данные были получены и в другом исследовании, в котором диагноз АА-амилоидоза предшествовал диагнозу основного заболевания у 40 из 41 пациента с TRAPS [6].

АА-амилоидоз – это вторичный вариант амилоидоза, которые развивается при различных хронических воспалительных заболеваниях, в том числе аутовоспалительных [7]. Предшественником АА-амилоида является сывороточный амилоид А (SAA) – белок острой фазы, содержание которого в крови повышается при воспалении. Хотя при АА-амилоидозе отложения амилоида, как и при других типах системного амилоидоза, можно обнаружить в разных органах, тем не менее, клинически он проявляется только нефропатией, характеризующейся постепенно нарастающей протеинурией с развитием нефротического синдрома и последующим присоединением хронической почечной недостаточности. В отличие от гломерулонефрита, при амилоидозе почек изменения мочевого осадка, прежде всего микрогематурия, обычно отсутствуют. Диагноз амилоидоза необходимо подтвердить при гистологическом исследовании, причем альтернативой биопсии почки может быть исследование слизистой оболочки желудка или прямой кишки или подкожно-жировой клетчатки, хотя при отрицательном результате биопсии этих тканей необходимо все же выполнить биопсию почки. В клинических исследованиях у пациентов с некоторыми моногенными аутовоспалительными заболеваниями, в том числе периодической болезнью, TRAPS и CAPS, частота АА-амилоидоза достигала 10- 15% [7]. Однако оценить истинную распространенность этого осложнения аутовоспаления сложно, так как она зависит не только от нозологической формы, но и других факторов, в частности типа стационара, в котором проводится исследование (в нефрологическом отделении частота АА-амилоидоза при аутовоспалительных заболеваниях обычно завышается), длительности наблюдения и возможности эффективного лечения.

Например, при периодической болезни риск развития АА-амилоидоза значительно снизился на фоне широкого применения колхицина [8]. У части больных с моногенными и полигенными аутовоспалительными заболеваниями, например, с болезнью Стилла взрослых, отсутствуют четко очерченные приступы, а болезнь характеризуется хроническим течением, нередко в виде чередующихся обострений и ремиссий. В таких

случаях отмечается картина хронического воспалительного заболевания со стойкой лихорадкой, поражением кожи, суставов, мышц и/или других органов и тканей. Учитывая полиморфизм клинических проявлений различных аутовоспалительных заболеваний, выделить какие-то ключи к диагнозу сложно. Обычно их наличие обсуждают после исключения других причин воспаления, в том числе инфекций, злокачественных опухолей, гемобластозов и аутоиммунных заболеваний.

МОНОГЕННЫЕ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Среди моногенных аутовоспалительных заболеваний наиболее изучены и чаще встречаются периодическая болезнь, TRAPS, CAPS и HIDS/MKD, которые характеризуются приступообразным течением. Недавно были разработаны новые классификационные критерии этих заболеваний, которые разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия патогенной мутации соответствующего гена [1]. Эти критерии могут быть использованы для дифференциальной диагностики моногенных аутовоспалительных заболеваний (прежде всего в клинических и эпидемиологических исследованиях) в тех случаях, когда приступы лихорадки в сочетании с повышением содержания белков острой фазы (СОЭ, СРБ и/или SAA) продолжаются в течение по крайней мере 6 мес и исключены другие причины воспаления.

Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка). Аутосомно-рецессивное заболевание, развивающееся преимущественно у армян, евреев-сефардов, турков, арабов и представителей некоторых других этнических групп и обусловленное гомозиготными или компаундными гетерозиготными мутациями гена MEFV, кодирующего белок пирин [2]. Синтез измененного белка приводит к неконтролируемой активации инфламмосомы и увеличению секреции провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1.

Приступы периодической болезни обычно начинаются в детском возрасте (часто до 10 лет) и значительно реже в возрасте 20-30 лет. Результаты крупного турецкого исследования у 2246 пациентов с периодической болезнью показали, что начало приступов в возрасте старше 20 лет ассоциировалось с менее тяжелым течением заболевания и меньшей частотой гомозиготной и гетерозиготной мутации M694V, характеризующейся высокой пенетрантностью [2]. У большинства больных с периодической болезнью наблюдаются стереотипные абдоминальные приступы, которые возникают с определенной периодичностью и характеризуются острой болью по всему животу (асептический перитонит), сопровождающейся лихорадкой, лабораторными признаками воспаления и нередко сухим плевритом. Все симптомы проходят самостоятельно в течение нескольких дней. Более редкие проявления – моно- или олигоартрит с преимущественным поражением крупных суставов (например, коленных), сакроилиит, рожеподобная эритема, перикардит. Стойкое неконтролируемое воспаление может привести к развитию АА-амилоидоза почек, частота которого выше у пациентов с рецидивирующим артритом [2].

Недавно было описано еще одно аутовоспалительное заболевание, связанное с мутацией гена MEFV, –пирин-ассоциированное аутовоспаление с нейтрофильным дерматозом (pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis – PAAND) [3].

Характеризуется приступами лихорадки в сочетании с поражением кожи, включая акне и гангренозную пиодермию.

Криопирин-ассоциированный периодический синдром. Аутосомно-доминантное заболевание, которое проявляется тремя разными фенотипами: семейная холодовая крапивница, синдром Макла-Уэллса и мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (Neonatal Onset Multisystemic Inflammatory Disease – NOMID) [4]. В основе развития всех трех фенотипов CAPS лежат мутации гена NLRP3, который кодирует белок криопирин, участвующий в образовании инфламмосомы. Как и при периодической болезни, активация инфламмосомы приводит к увеличению секреции провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1 и ИЛ-18.

Первые симптомы CAPS появляются в детском возрасте (от 1 месяца до 5 лет), однако диагноз обычно устанавливают с большим опозданием. Например, в регистре Eurofever среди 136 больных с CAPS медиана возраста на момент начала заболевания составила 0,8 лет, а на момент установления диагноза – 15 лет (до 36 лет) [5]. Самый легкий фенотип CAPS – семейная холодовая крапивница, которая характеризуется приступами лихорадки, уртикарной сыпи, конъюнктивита и артралгий, возникающими в течение 12 ч после воздействия холода. Приступы чаще продолжаются не более 24 ч. Сходные приступы, но без явных триггеров, наблюдаются и при синдроме Макла-Уэллса, при котором развивается также нейросенсорная тугоухость и нередко – АА-амилоидоз с преимущественным поражением почек. При самом тяжелом фенотипе CAPS – синдроме NOMID помимо крапивницы, лихорадки, артралгий и потери слуха (более ранней, чем при синдроме Макла-Уэллса) отмечают поражение центральной нервной системы (хронический асептический менингит, головная боль, нарушения когнитивной функции и интеллекта), прогрессирующее снижение остроты зрения, деформацию костей и суставов, задержку роста, укорочение ног и рук, дисморфизм лица. Одним из ключевых симптомов CAPS, позволяющим обсуждать этот диагноз, является крапивница (часто холодовая), которая в регистре Eurofever наблюдалась у 89% из 136 пациентов с этим заболеванием [5]. Необходимо учитывать, что течение CAPS может быть не только приступообразным, но и хроническим.

TRAPS (старое название “семейная ирландская лихорадка”). Аутосомно-доминантное аутовоспалительное заболевание, обусловленное мутациями гена TNFRSF1A, который кодирует р55 субъединицу рецептора фактора некроза опухоли (ФНО)-а. Мутации гена приводят к активации NF-κB и инфламмосомы за счет различных механизмов, включая усиление оксидативного стресса, нарушение аутофагии и смыывания (shedding) растворимых рецепторов ФНО-а, которые подавляют действие провоспалительных факторов [6].

По данным регистра Eurofever, в который включены 158 пациентов с TRAPS, заболевание в большинстве случаев начиналось в раннем детском возрасте, хотя у 22% больных первые симптомы появились в возрасте старше 18 лет [7]. В отличие от периодической болезни, при TRAPS наблюдаются более длительные приступы, которые продолжаются от одной до трех недель, хотя в трети случаев проходят в течение нескольких дней.

TRAPS характеризуется приступами лихорадки в сочетании с болями в животе (часто со рвотой и диареей), болями в крупных суставах и мышцах, кожными высыпаниями (макулопапулярная или уртикарная сыпь, мигрирующая сыпь, реже рожеподобная эритема) и изменениями со стороны органа зрения (периорбитальный отек или боль, конъюнктивит). При обследовании отмечается увеличение шейных и других лимфатических узлов, которые могут быть болезненными при пальпации. В зрелом возрасте TRAPS может осложниться АА-амилоидозом.

Недостаточность мевалонаткиназы/гипериммуноглобулинемия D. Аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутациями гена MVK, которые приводят к дефициту мевалонаткиназы и дисфункции гуанозинтрифосфатазы, активирующей пириновую инфламмасому. Другое название – гипериммуноглобулинемия D, хотя высокое содержание IgD не имеет существенного диагностического значения, так как наблюдается и при некоторых других аутовоспалительных заболеваниях [8]

Примерно у каждого пятого пациента с недостаточностью мевалонаткиназы содержание IgD не увеличено, а его уровень не коррелирует с тяжестью заболевания [2]. Заболевание начинается в раннем детском возрасте, однако диагноз обычно устанавливают позднее. У большинства больных заболевание проявляется приступами лихорадки, сопровождающейся шейным лимфаденитом и болями в животе со рвотой и диареей. Приступы могут провоцироваться инфекциями, травмой, стрессом, вакцинацией и продолжаются 4-6 дней. Частые проявления включают в себя макулопапулярную или уртикарную сыпь, афтозные язвы в области рта и половых органов, экссудативный фарингит, головную боль, боли в суставах и мышцах и конъюнктивит. Амилоидоз развивается редко.

ПОЛИГЕННЫЕ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Болезнь Стилла взрослых. Редкое полигенное аутовоспалительное заболевание, обычно развивающееся в молодом возрасте и проявляющееся высокой лихорадкой, болями в суставах, в основном лучезапястных, коленных и голеностопных, и преходящими розовыми макулопапулярными высыпаниями на проксимальных частях конечностей и туловище. Первым симптомом болезни Стилла взрослых может быть боль в горле, которую связывают с вирусной инфекцией или асептическим неэкссудативным фарингитом. Другие проявления включают в себя миалгии, увеличение лимфатических узлов, печени и селезенки, плеврит, перикардит, снижение массы тела, боль в животе.

В качестве "триггерных" факторов БСВ обсуждается участие широкого спектра вирусных и бактериальных инфекционных агентов [8], в том числе SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) [9], вызывающих активацию врожденного иммунитета [1]. Клетки миелоидного ряда (моноциты/макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, естественные киллерные клетки и др.), экспрессирующие PPRs (Pattern recognition receptors) – TLRs (Toll-like receptors), NLRs (Nod-like-receptors), CLEC5A/DAP12 (C-type lectin domain family 5 member A/DNAX activation protein 12) и др., активируются в ответ на патогенные стимулы ("сигналы опасности"), которые определяются как PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) и DAMPs (damage-associated molecular pattern molecules). Один из ведущих механизмов развития БСВ предполагает активацию NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) инфламмасы в макрофагах, которая регулирует активацию каспазы 1, участвующей в расщеплении про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18 в биоактивные зрелые молекулы. ИЛ-1 и ИЛ-18 обладают широким спектром разнообразных, частично перекрещивающихся провоспалительных эффектов, в том числе индуцируют синтез других провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18, фактор некроза опухоли (ФНО)- α [2-4]. Маркером активации макрофагов при БСВ является избыточное образование ферритина, который не только выполняет роль внутриклеточного депо железа, но и усиливает воспалительные реакции, приводя к развитию так называемого "синдрома гиперферритинемии" [5]. Патологическая роль нейтрофилов связана с образованием NETs (neutrophil extracellular traps), продукты которых индуцируют активацию NLRP3

инфламмосомы и синтез провоспалительных цитокинов [6]. В целом неконтролируемый синтез провоспалительных цитокинов в рамках нарушенного врожденного иммунного ответа индуцирует активацию приобретенного иммунитета (Th1 и Th17) [17], патологию оси ИЛ-18/интерферон (ИФН)- γ и дефект естественных киллерных клеток [9], имеющих патогенетическое значение в развитии тяжелого осложнения БСВ – синдрома активации макрофагов (САМ).

Идиопатический рецидивирующий перикардит. Рецидивирующим перикардит считают в случае развития повторных эпизодов заболевания через 4-6 недель и более после перенесенного острого перикардита. Рецидивы развиваются у 20-30% больных, перенесших острый перикардит. Проявления его включают в себя боль в груди, усиливающуюся при наклоне вперед, шум трения перикарда, подъем сегмента ST или депрессию PR на ЭКГ и/или перикардальный выпот, а также повышение содержания СРБ и СОЭ, лейкоцитоз и признаки воспаления перикарда при компьютерной или магнитно-резонансной томографии [3]. Причинами острого перикардита могут быть вирусы, бактерии, в частности *Mycobacterium tuberculosis*, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка и др.), уремия, травмы и различные аутовоспалительные заболевания, например, периодическая болезнь, однако у большинства пациентов с рецидивирующим перикардитом установить этиологию заболевания не удается.

Возможность поражения перикарда при моногенных аутовоспалительных заболеваниях и эффективность колхицина и ингибиторов ИЛ-1 при идиопатическом рецидивирующем перикардите позволяют рассматривать его как проявление аутовоспаления [8].

Периодическая лихорадка с афтозным стоматитом, фарингитом и аденитом (PFAPA – periodic fever, aphthosis, pharyngitis and adenitis). Характеризуется приступами лихорадки, сопровождающейся афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом, которые возникают каждые 2-8 недель и продолжаются 3-6 дней [3]. Приступы обычно начинаются в раннем детском возрасте (до 5 лет), хотя описаны случаи развития заболевания и у взрослых, у которых приступы чаще более длительные и имеют менее четкую периодичность. Кроме того, у взрослых чаще встречаются артралгии, миалгии, кожные высыпания и изменения со стороны органа зрения. Характерная триада (стоматит, фарингит и лимфаденит) наблюдается далеко не у всех пациентов с PFAPA, однако по крайней мере два из указанных симптомов встречаются у двух третей больных [3].

Недавно предложенные классификационные критерии этого заболевания приведены ниже (необходимо наличие по крайней мере 7 из 8) [9]:

Наличие: Тонзиллофарингит. Длительность приступов – 3-6 дней. Шейный лимфаденит. Периодичность приступов

Отсутствие: Диарея. Боль в груди. Кожная сыпь. Артрит.

Хронический небактериальный остеомиелит/хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит. Аутовоспалительное заболевание костей, развивающееся у подростков. Более тяжелую форму заболевания, характеризующуюся наличием множественных очагов поражения, называют хроническим рецидивирующим мультифокальным остеомиелитом [3]. При хроническом небактериальном остеомиелите наблюдаются единичные или чаще множественные очаги костной деструкции, которые обычно локализуются в метафизах длинных трубчатых костей, позвоночнике, тазовых костях или костях верхних конечностей, ключице, грудице, ребрах и др. Типичные симптомы – боль, которая часто возникает по ночам, и припухлость в области пораженной

кости [4]. Могут наблюдаться повышение температуры тела, потливость и снижение массы тела. При компьютерной или магнитно-резонансной томографии в пораженных костях обнаруживают очаги остеолита с окружающим их склерозом и гиперостозом [5]. Течение заболевания нередко рецидивирующее, однако с возрастом обострения могут прекратиться. Диагноз устанавливают методом исключения.

Сходное поражение костей наблюдается *при синдроме SAPHO* (синовит, акне, пустулез, гиперостоз и остит). Полагают, что SAPHO и хронический небактериальный остеомиелит могут представлять собой два варианта одного и того же заболевания, хотя несмотря на общность патогенеза они имеют четкие отличия [3]. SAPHO обычно наблюдается у взрослых, а не у детей. При этом синдроме чаще поражаются грудино-ключичные сочленения и кости передней стенки грудной клетки (грудино-реберные сочленения, сочленения рукоятки грудины и тела) и развивается поражение кожи (ладонно-подошвенный пустулез и акне). У половины пациентов отмечается поражение позвоночника и крестцовоподвздошных сочленений [6]. Примерно в 5% случаев сочетается с воспалительными заболеваниями кишечника [7].

Поражение костей характерно и для некоторых моногенных аутовоспалительных заболеваний, *таких синдром Маджида и дефицит антагониста рецептора ИЛ-1 (DIRA)*. Синдром Маджида – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена LPIN2 и относящееся к инфламмосомаматиям. Развивается у детей и характеризуется сочетанием хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита с врожденной гипохромной микроцитарной анемией. У части больных развивается нейтрофильный дерматоз [8]. DIRA – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена IL1RN, который кодирует антагонист рецептора ИЛ-1 [3]. Дефицит антагониста приводит к увеличению активности ИЛ-1, оказывающего провоспалительное действие. Заболевание начинается в детском возрасте и проявляется хроническим рецидивирующим мультифокальным остеомиелитом и пустулезной кожной сыпью.

Синдром Шницлера. Полигенное аутовоспалительное заболевание, которое развивается в зрелом возрасте (медиана – 55 лет) несколько чаще у мужчин и характеризуется приступами лихорадки, уртикарной сыпи, болями в костях и/или суставах и наличием моноклональной гаммапатии (чаще всего обнаруживают парапротеин IgMk) [4]. Обязательными критериями диагностики синдрома Шницлера считают крапивницу, которая может предшествовать появлению других симптомов, и наличие парапротеина в крови. Наличие рецидивирующей уртикарной сыпи сближает синдром Шницлера с CAPS.

Заключение

Моногенные и полигенные аутовоспалительные заболевания сопровождаются сходными клиническими проявлениями, такими как лихорадка, разнообразные кожные высыпания (крапивница, макулопапулярная сыпь и т.д.), боли в суставах и мышцах, увеличение лимфатических узлов и др., что затрудняет их дифференциальную диагностику, особенно при отсутствии полного симптомокомплекса, характерного для того или иного заболевания. Дополнительные сложности связаны с тем, что за некоторыми исключениями (например, подагра) аутовоспалительные заболевания, особенно моногенные, встречаются крайне редко и, соответственно, мало известны врачам. Трудности установления конкретного нозологического диагноза иллюстрирует тот факт, что даже среди больных, включенных в международный регистр аутовоспалительных заболеваний (Eurofever), в котором принимают участие ведущие

специалисты из разных стран, примерно в 10% случаев диагностировали неопределенный” периодический лихорадочный синдром.

Важность своевременного распознавания аутовоспалительных заболеваний определяется возможностью эффективного патогенетического лечения по крайней мере некоторых из них (например, применение колхицина при периодической болезни или идиопатическом рецидивирующем перикардите или ингибиторов ИЛ-1 при инфламмасомапатиях или болезни Стилла взрослых).

Список литературы

1. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание / гл. ред. Н. А. Мухин. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 608 с. - ISBN 978-5-9704-5702-3.
2. Нефрология / Под ред. Е.М. Шилова. 2-е изд., испр. и доп. 2010. - 696 с. (Серия "Библиотека врача-специалиста") - ISBN 978-5-9704-1641-9.
3. Моисеев С.В., Рамеев В.В. Дифференциальный диагноз системных аутовоспалительных заболеваний. *Клин фармакол тер* 2022;31(2):5-13
4. Насонов Е.Л. Болезнь Стилла взрослых: перспективы диагностики и лечения. *Клин фармакол тер* 2021;30(1):7-16
5. Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, et al. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17(10):585-95.
6. Рамеев В.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В. АА-амилоидоз при аутовоспалительных заболеваниях. *Клин фармакол тер* 2021;30(4):52-61
7. Шаяхметова Р.У., Сигидин Я.А., Кузьмина Н.Н. и др. Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит в практике ревматолога. *Научно-практическая ревматология* 2015;53(5): 568–72
8. Betrains A, Staels F, Schrijvers R, et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun Rev* 2021;20:102774
9. Рамеев В.В., Симонян А.Х., Богданова М.В. и др. Периодическая болезнь: основные проблемы диагностики и лечения. *Клин фармакол тер* 2021;30(2): 36-43