

Поражение кожи при классических моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Часть 1

Салугина С.О., Федоров Е.С., Торгашина А.В., Каледа М.И., Бекетова М.Ф.,
Суханина А.Ю.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) представляют собой гетерогенную группу состояний, патогенетически связанных с дисрегуляцией врожденного иммунитета и клинически характеризующихся повторяющимися эпизодами стерильного воспаления в вовлеченных органах при отсутствии инфекции, аллергии и высоких титров циркулирующих аутоантител либо аутореактивных Т-клеток. Подавляющее большинство моногенных АВЗ (mABZ) сопровождаются кожными высыпаниями, вариант которых обусловлен конкретным заболеванием и в определенной степени различными патогенетическими механизмами.

В первой части статьи представлены кожные характеристики наиболее часто встречающихся mABZ: семейной средиземноморской лихорадки (Familial Mediterranean Fever, FMF), ассоциированных с криопирином периодических синдромов (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS), периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, TRAPS), периодического синдрома с гипериммуноглобулинемией D / синдрома дефицита мевалонаткиназы (Periodic Syndrome with Hyperimmunoglobulinemia D / Mevalonate Kinase Deficiency, HIDS/MKD). Поражение кожи при этих заболеваниях отражает системное воспаление, связанное с гиперпродукцией основного провоспалительного цитокина — интерлейкина (ИЛ) 1β. При других АВЗ (NLRC4-ассоциированное аутовоспалительное заболевание — NLRC4-Associated Autoinflammatory Disease; дефицит антагониста рецептора ИЛ36 — Deficiency of IL-36 Receptor Antagonist, DITRA) симптоматика зависит в основном от повышения уровня таких цитокинов, как ИЛ18, ИЛ36 и др., а также от активации сигнальных путей интерферона (интерферопатии). Разные патогенетические механизмы обуславливают разнообразие клинических фенотипов, в том числе кожных проявлений. Знание их особенностей помогает провести правильную диагностику, генетическое подтверждение диагноза, без которого в современных условиях невозможно точно идентифицировать эти редкие состояния, и подобрать соответствующее лечение. Особую вспомогательную функцию выполняет морфологическое исследование, которое необходимо использовать в сложных для диагностики ситуациях.

Ключевые слова: моногенные аутовоспалительные заболевания; семейная средиземноморская лихорадка; ассоциированные с криопирином периодические синдромы; периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли; периодический синдром с гипериммуноглобулинемией D / синдром дефицита мевалонаткиназы; поражение кожи; нейтрофильная уртикария.

Контакты: Светлана Олеговна Салугина; rafon1@yandex.ru

Для цитирования: Салугина СО, Федоров ЕС, Торгашина АВ, Каледа МИ, Бекетова МФ, Суханина АЮ. Поражение кожи при классических моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Часть 1. Современная ревматология. 2025;19(6):109–116. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-109-116>

Skin involvement in classic monogenic autoinflammatory diseases. Part 1

*Salugina S.O., Fedorov E.S., Torgashina A.V., Kaleda M.I.,
Beketova M.F., Sukhanina A.Yu.*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

Autoinflammatory diseases (AIDs) represent a heterogeneous group of conditions pathogenetically associated with dysregulation of innate immunity and clinically characterized by recurrent episodes of sterile inflammation in affected organs in the absence of infection, allergy, and high titers of circulating autoantibodies or autoreactive T cells. The overwhelming majority of monogenic AIDs (mAIDs) are accompanied by skin rashes, the type of which is determined by the specific disease and, to some extent, by differing pathogenetic mechanisms.

The first part of the article presents the cutaneous characteristics of the most common mAIDs: Familial Mediterranean fever (FMF), cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS), tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS), periodic syndrome with hyperimmunoglobulinemia D / mevalonate kinase deficiency (HIDS/MKD). Skin involvement in these diseases reflects systemic inflammation associated with hyperproduction of the key pro-inflammatory cytokine interleukin (IL)-1β. In other AIDs, symptoms mainly depend on increased levels of cytokines such as IL-18, IL-36, etc. (NLRC4-associated autoinflammatory disease; deficiency of the IL-36 receptor antagonist — DITRA), as well as activation of interferon signaling pathways (interferonopathies). Different pathogenetic mechanisms determine the diversity of clinical phenotypes, including cutaneous manifestations. Knowledge of these features helps establishing a correct diagnosis, obtaining genetic confirmation (without which accurate identification of these rare conditions is impossible today) and selecting appropriate therapy. Pathological examination plays a special auxiliary role and should be used in diagnostically challenging situations.

Keywords: monogenic autoinflammatory diseases; Familial Mediterranean fever; cryopyrin-associated periodic syndromes; tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome; periodic syndrome with hyperimmunoglobulinemia D / mevalonate kinase deficiency; skin involvement; neutrophilic urticaria.

Contact: Svetlana Olegovna Salugina; pafon1@yandex.ru

For citation: Salugina SO, Fedorov ES, Torgashina AV, Kaleda MI, Beketova MF, Sukhanina AYu. Skin involvement in classic monogenic autoinflammatory diseases. Part 1. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(6):109–116 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-109-116>

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) представляют собой гетерогенную группу состояний, патогенетически связанных с дисрегуляцией врожденного иммунитета и клинически характеризующихся повторяющимися эпизодами стерильного воспаления в вовлеченных органах при отсутствии инфекции, аллергии и высоких титров циркулирующих аутоантител или аутореактивных Т-клеток [1–3]. Патогенетические механизмы развития воспаления при различных группах АВЗ имеют свои особенности. При классических моногенных АВЗ (МАВЗ), таких как семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever, FMF), криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS), периодический лихорадочный синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, TRAPS), периодический синдром с гипериммуноглобулинемией D / синдром дефицита мевалонаткиназы (Hyperimmunoglobulin D Syndrome / Mevalonate Kinase Deficiency, HIDS/MKD) и др., наблюдаются клинические проявления, отражающие системное воспаление, обусловленное гиперпродукцией основного провоспалительного цитокина – интерлейкина (ИЛ) 1 β [4]. Симптоматика при других АВЗ (NLRC4-ассоциированное аутовоспалительное заболевание – NLRC4-Associated Autoinflammatory Disease; дефицит антагониста рецептора ИЛ36 – Deficiency of IL-36 Receptor Antagonist, DITRA) тесно связана с повышением уровня ИЛ18, ИЛ36 и др. При ряде редких АВЗ, активно изучающихся во всем мире, болезнь развивается вследствие активации сигнальных путей интерферона (интерферонопатии). Разные пути формирования воспаления определяют тот или иной фенотип болезни.

Кожа – один из больших органов, вовлекаемых в патологический процесс при МАВЗ. Нередко первым врачом, к которому обращаются за помощью пациенты, становится дерматолог или аллерголог-иммунолог. Спектр кожных проявлений многообразен и зависит от формы АВЗ, описан в многочисленных публикациях как дерматологов, так и ревматологов [3, 5–11]. Для ряда АВЗ (например, CAPS, FMF и TRAPS) кожные проявления являются визитной карточкой и входят в перечень классификационных критериев [12, 13]. По данным литературы, от 12 до 47% больных с основными МАВЗ имели кожные симптомы. В. Monfort и соавт. [6] наблюдали 39% таких пациентов среди большой когорты больных (n=779) из регистра JIR. Наиболее частыми были рожеподобная эритема при FMF, уртикария при CAPS (75–89%), эритема и периорбитальный отек при TRAPS. Разнообразие клинических, в том числе кожных, проявлений отчасти обусловлено особенностями патогенетических механизмов.

Имеются различные классификации МАВЗ в зависимости от вовлечения кожи. Одна из них, представленная в работе M.D. Kuawt Win Shwin и соавт. [14], включает 9 категорий:

- 1) макулопапулезные высыпания или воспалительные бляшки;
- 2) уртикарная сыпь;
- 3) пустулезные, пиогенные высыпания или нейтрофильный дерматоз;
- 4) панникулит или подкожные узлы;
- 5) васкулит или васкулопатия;
- 6) гиперкератоз;
- 7) гиперпигментация;
- 8) буллезное поражение;
- 9) афтозное поражение.

В ряде классификаций, в зависимости от преобладающего участия в патогенезе разных провоспалительных медиаторов, механизмы поражения кожи подразделяют на другие группы (табл. 1), некоторые из них будут представлены в первой части нашего обзора.

ИЛ1-обусловленные периодические лихорадочные синдромы: нейтрофильная уртикария. CAPS

В основе инфламмасомапатий лежит активация нейтрофилов – основной патогенетический механизм, связанный с избыточной экспрессией ИЛ1 β . Классическим проявлением и отражением этого процесса является кожная симптоматика, обозначаемая как «нейтрофильная уртикария» [15]. Именно такими проявлениями наиболее ярко характеризуются CAPS. Они вызваны мутацией в гене *NLRP3* с аутосомно-доминантным наследованием и представлены тремя известными фенотипами: семейным холодовым аутовоспалительным синдромом / семейной холодовой крапивницей (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome / Familial Cold Urticaria, FCAS/FCU); синдромом Макла–Уэллса (Muckle-Wells Syndrome, MWS) и хроническим младенческим нервно-кожно-артикулярным синдромом / хроническим младенческим мультисистемным воспалительным заболеванием (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular / Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID). В классификации АВЗ CAPS включена группа заболеваний, которые объединяет системное воспаление и уртикарные высыпания [4]. Другими проявлениями CAPS являются лихорадка, глазные симптомы (конъюнктивит, увеит, кератит), нейросенсорная тугоухость, патология центральной нервной системы (ЦНС), суставов [5, 10, 16, 17]. Характерно повышение уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, сывороточного амилоида А). Частота поражения кожи при CAPS достигает 85–97% [6, 17], у 89% больных имеются уртикарии, у 16–26% – макулопапулезные элементы [17]. Высыпания могут развиваться в первые дни после рождения и в дальнейшем рецидивировать. У пациентов с FCAS низкая температура окружающей среды вызывает воспалительные приступы, которые проходят в течение нескольких часов (до 24–48 ч), в то время как крапивница у пациентов с MWS и NOMID, как

правило, не связана с холодом, появляется без видимых причин и может сопровождать пациентов на протяжении всей жизни. Поражения кожи носят интермиттирующий мигрирующий характер, не оставляют рубцов; тест с кубиком льда отрицательный. Эти высыпания трудно отличить от обычной холодовой крапивницы, крапивницы остро и хронического течения в связи с большим внешним сходством (рис. 1, а, б). Их также называют «псевдокрапивницей» [5, 7, 14, 18], поскольку при гистологическом исследовании, в отличие от истинной крапивницы, в дерме выявляются не привычные для аллергологов мастоцитоз и отек дермы, а периваскулярная и интерстициальная нейтрофильная воспалительная инфильтрация (рис. 2, а, б), которая также присутствует и в других органах [3, 10, 15]. Гистологические изменения эпидермиса отсутствуют. В сосочках дермы можно видеть легкий отек кожи и расширение поверхностных кожных капилляров без признаков васкулопатии или васкулита. Гистологические находки нейтрофильных инфильтратов в пораженной коже отличаются от таковых при классической крапивнице, при которой лимфоциты и эозинофилы являются преобладающими воспалительными клетками [3, 14, 19–21]. Часто наблюдается лейкоцитоклазия, но фибриноидный некроз в стенках сосудов кожи всегда отсутствует, что служит ключевым признаком при дифференциации CAPS от уртикарного васкулита. Кожного отека, типичного симптома хронической спонтанной крапивницы, также нет. Для обозначения таких изменений предложен термин «нейтрофильный уртикарный дерматоз», однако подобная картина присуща и системной красной волчанке (СКВ), и болезни Стилла взрослых (БСВ) [3, 20–22]. Помогают диагностике отсутствие зуда и ответа на антигистаминные препараты, а также наличие лихорадки, других характерных проявлений и острофазовой воспалительной активности. CAPS характеризуются распространенными высыпаниями, которые затрагивают практически все участки туловища, симметричны, иногда усиливаются при лихорадке, головной боли и выраженных общеконституциональных симптомах (вялость, утомляемость, снижение работоспособности). Редко высыпания могут быть ливедоподобными с аннулярными, эритематозными признаками. Иногда на месте высыпаний остается пигментация. Могут также отмечаться элементы, похожие на ангиоотеки. При морфологическом исследовании биоптатов выявляется поверхностный и глубокий периваскулярный смешанный воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов вместе с нейтрофильным экринным гидраденитом [19].

Примером уртикарной экзантемы также может служить редкое мАВЗ – FCAS, вызванное мутацией гена *NLRP12*. По проявлениям оно напоминает FCAS, ассоциированный с мутацией в гене *NLRP3*. Появляющиеся на короткое время (до 24 ч) уртикарные высыпания сопровождаются лихорадкой, артралгиями, редко потерей слуха, повышением уровня острофазовых маркеров [23, 24].

ИЛ18/ИЛ1-связанные АВЗ

В группу нейтрофильной уртикарии входит NLRC4-ассоциированный аутовоспалительный синдром, обусловленный мутацией в гене *NLRC4*, Клинический симптомокомплекс представлен рецидивирующими атаками фебрильной лихорадки и системного воспаления (отмечаются плохое самочувствие, рвота, диарея), рецидивирующим синдромом ак-

тивации макрофагов (САМ), энтероколитом (воспалительное заболевание кишечника – ВЗК – со сверхранним началом). Клиническая картина САМ, обусловленная неконтролируемой активацией макрофагов, включает персистирующую лихорадку, высокие уровни ферритина, СРБ, трансаминаз, выраженную лимфаденопатию и гепатоспленомегалию, первоначально высокую, а потом резко падающую СОЭ, прогрессирующую панцитопению, гипертриглицеридемию, увеличение уровня Д-димера, ассоциированные с мультиорганной недостаточностью и высоким риском летального исхода. Пациенты с NLRC4-ассоциированным аутовоспалительным синдромом имеют экстремально высокий уровень ИЛ18 по сравнению с больными с другими АВЗ, на фоне которых также может развиваться САМ: ювенильный артрит с системным началом, БСВ. Патология кожи патогенетически также обусловлена гиперпродукцией цитокинов ИЛ18/ИЛ1. Кожные проявления NLRC4-ассоциированного аутовоспалительного заболевания, протекающего с САМ (NLRC4 Associated Macrophage Activation Syndrome, NLRC4-MAS), могут варьироваться и включают в себя мимолетную сыпь с дермографизмом и линейными эритемоподобными элементами [25, 26], у пациентов со вторым фенотипом наблюдаются высыпания по типу крапивницы и вспышки лихорадки, при этом проявления САМ и энтероколита отсутствуют [14, 27, 28]. У одних больных сыпь появляется не при каждой атаке, у других сохраняется постоянно, характеризуется дермографизмом. При гистологическом исследовании слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки выявляются смешанный воспалительный инфильтрат в собственной пластинке слизистой оболочки и уменьшение ворсин [25–27].

Три других классических периодических лихорадочных синдрома (TRAPS, FMF, HIDS/MKD) также относятся к ИЛ1-зависимым заболеваниям, характеризуются неспецифическими пятнисто-папулезными высыпаниями (см. табл. 1). Однако каждый из этих синдромов все же имеет свои специфические кожные характеристики [5].

FMF ассоциирована с мутациями в гене *MEFV* с ауто-сомно-рецессивным наследованием, которые приводят к активации пириновой инфламмосомы и избыточной продукции ИЛ1 β . Заболевание встречается чаще других периодических лихорадок, преимущественно регистрируется у народов средиземноморского бассейна и прилегающих к нему территорий. Характеризуется короткими (до 72 ч) повторными эпизодами лихорадки, серозита (боль в животе, груди), артрита. У 13,1% пациентов с FMF отмечаются кожные изменения, у 10,8–40% во время атаки возникает рожеподобная эритема, чаще в области голеностопных, коленных суставов (рис. 3), иногда на лице и других частях тела, которая спонтанно исчезает за 2–3 дня [5, 15]. Данный симптом является фактором риска более тяжелого течения болезни, зависит от этнической принадлежности (21–46% турки, евреи, 3–8% арабы, армяне) и ассоциируется с частой мутацией *M694V*. У больных FMF могут быть также геморрагические (1,5–5%), эритематозные, розеолезные, уртикарные высыпания [7, 14, 17, 19]. FMF нередко сочетается с узелковым полиартериитом и IgA-ассоциированным васкулитом [7, 19]. Иногда отмечается локализованный мигрирующий отек в области лица, шеи, редко возникают псориазоподобные высыпания, узелки. Морфологические изменения в коже представлены отеком дермы с периваскулярной и интерстициальной инфильтрацией нейтрофилами и лимфоцитами [14, 28–30]. В

эпидермисе можно наблюдать умеренный гиперкератоз и акантоз [14].

Существует второй фенотип МАВЗ, ассоциированный с мутациями гена *MEFV*, — периодическое аутовоспалительное заболевание с нейтрофильным дерматозом (Periodic Auto-inflammation with Neutrophilic Dermatosi, PAAND) с преобладанием дерматологической симптоматики. Заболевание имеет ауто-сомно-доминантный путь передачи (в отличие от классической FMF), связано с мутациями во втором экзоне гена, чаще всего p.S242R и p.E244S, и встречается в европейской и арабской популяциях. Дебют обычно наблюдается в раннем детском возрасте. Помимо рецидивирующей лихорадки, PAAND проявляется пустулезными акне, гнойным гидраденитом, гангренозной пиодермией и нейтрофильным панникулитом [28].

TRAPS — пациенты с этим синдромом характеризуются рецидивирующей лихорадкой, абдоминальной и суставной болью, артритом, плевритом, приступы иногда напоминают атаки при FMF, но, в отличие от последней, могут длиться от одной до нескольких недель. Развитие TRAPS связано с мутацией в гене рецептора I типа к фактору некроза опухоли α (*TNFRSF1A*), путь наследования ауто-сомно-доминантный. Клинические проявления включают также конъюнктивит, периорбитальный отек, реже увеит и ирит. Характерно повышение СОЭ, уровня СРБ, фибриногена и других остро-фазовых маркеров, особенно в момент атаки. Аутоантитела (антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор, анти-нейтрофильные цитоплазматические антитела и др.) обычно отсутствуют. Кожные элементы при TRAPS имеются у 53–84% больных, по данным S. Hernandez-Ostiz и соавт. [19], — у 69–87%. Весьма характерный признак, который встречается в 40% наблюдений — болезненные мигрирующие эритемы, являющиеся отражением фасциита (рис. 4, а, б) [19]. Бляшка мигрирует от проксимальных к дистальным отделам, держится от нескольких минут до нескольких дней. Рожеподобная эритема встречается даже чаще, чем при FMF (в 18–31% случаев), и отчасти напоминает мигрирующую эритему [31].

Реже отмечается крапивница или генерализованная макулопапулезная, эритематозная сыпь, эти элементы могут сливаться в кольцевидные или серпигинозные бляшки, часто оставляя после себя значительные экхимозы. Кольцевидные высыпания характерны для TRAPS (рис. 4, в, г) и возникают даже чаще, чем эритема [32]. По данным J. Oldham и H.J. Lachmann [7], частота периорбитальной эритемы и отека вокруг глаз варьируется от 9 до 62% (рис. 4, д, е). При гисто-



Рис. 1. Кожные высыпания при CAPS: а — Muckle–Wells syndrome (MWS); б — chronic infantile onset neurologic cutaneous articular / neonatal onset multisystem inflammatory disease (CINCA/NOMID)¹

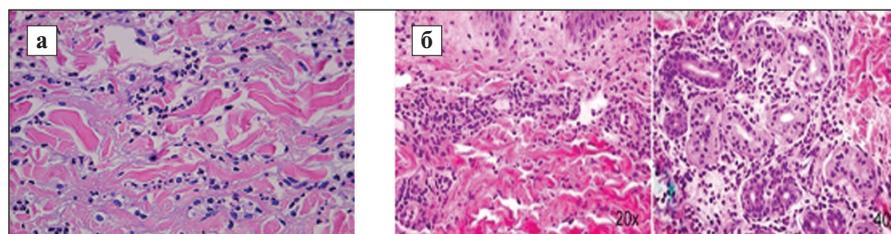


Рис. 2. Гистологическая картина при CAPS: а, б — плотный нейтрофильный периваскулярный и интерстициальный воспалительный инфильтрат без признаков васкулопатии или васкулита. В пораженной коже выявляются нейтрофильные инфильтраты, в отличие от классической крапивницы, при которой лимфоциты и эозинофилы являются преобладающими воспалительными клетками

Fig. 2. Histologic pattern in CAPS: а, б — dense neutrophilic perivascular and interstitial inflammatory infiltrate without signs of vasculopathy or vasculitis. Neutrophilic infiltrates are found in affected skin, in contrast to classic urticaria, in which lymphocytes and eosinophils are the predominant inflammatory cells

логическом исследовании выявляются периваскулярный интерстициальный мононуклеарный клеточный инфильтрат, умеренная периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, часто в области отечных сосочков дермы. Встречаются периваскулярные депозиты С3 и С4 в дерме. Имеются редкие сообщения о лейкоцитокластическом васкулите и рецидивирующем панникулите [19]. Сопутствующие миалгии также носят мигрирующий характер, и, хотя по данным магнитно-резонансной томографии в основе их лежит мышечный отек, последующие гистологические исследования продемонстрировали связь с моноцитарным фасциитом [5, 11, 33, 34]. При морфологическом исследовании выявляются воспалительный инфильтрат, признаки панникулита, фасциит, периваскулярное хроническое воспаление без признаков миозита.

HIDS/MKD — периодический синдром, обусловленный мутацией в гене *MVK* с ауто-сомно-рецессивным типом на-

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: <https://mrj.ima-press.net/mrj>



Рис. 3. Рожееподобная эритема при FMF
Fig. 3. Erysipelas-like erythema in FMF

следования. Это более редкое заболевание, которое связано с дефицитом фермента холестерина обмена мевалонаткиназы. Имеется два основных фенотипа HIDS/MKD. Первый фенотип – тяжелая мевалоновая ацидурия, обусловленная резким снижением активности фермента. В практике ревматолога чаще встречается второй фенотип – классический HIDS, протекающий более благоприятно. Для этого синдрома характерен очень ранний дебют, типичные атаки длятся 4–7 дней, симптомы, кроме лихорадки, включают гастроинтестинальные проявления, в том числе абдоминальную боль, шейную лимфаденопатию, афты на слизистой оболочке полости рта, артралгии, миалгии [5, 35]. Кожные изменения наблюдаются более чем у двух третей пациентов (73–87%), не являются специфическими для HIDS/MKD, варьируются при приступах лихорадки [6, 35]. В 24–39% случаев они имеют вид макулезных и макулопапулезных элементов, иногда возникают и быстро исчезают во время приступа. Отмечаются и другие элементы: эритема, папулы, пурпура и реже – уртикарноподобная сыпь [5, 7]. Также могут наблюдаться кореподобные, узелковые и геморрагические высыпания. Афты во рту возникают у 48–60% больных, что более часто, чем при других периодических лихорадках. бехчеподобные элементы на гениталиях с изъязвлениями или без них развиваются почти в 50% случаев [5–7, 14, 35, 36]. У части пациентов с HIDS/MKD определяется повышенный уровень IgD (поэтому данный синдром еще называют «гиперIgD-синдромом»), однако он не коррелирует с активностью заболевания и не используется в настоящее время для оценки тяжести или эффективности терапии.

Более выраженные изменения развиваются при мевалоновой ацидурии, они представлены распространенными эритематозными элементами (рис. 5)

В биоптатах пораженной кожи выявляются набухание эндотелиальных клеток, фибриноидный некроз стенок сосудов, а также периваскулярный нейтрофильный и лимфоцитарный ин-

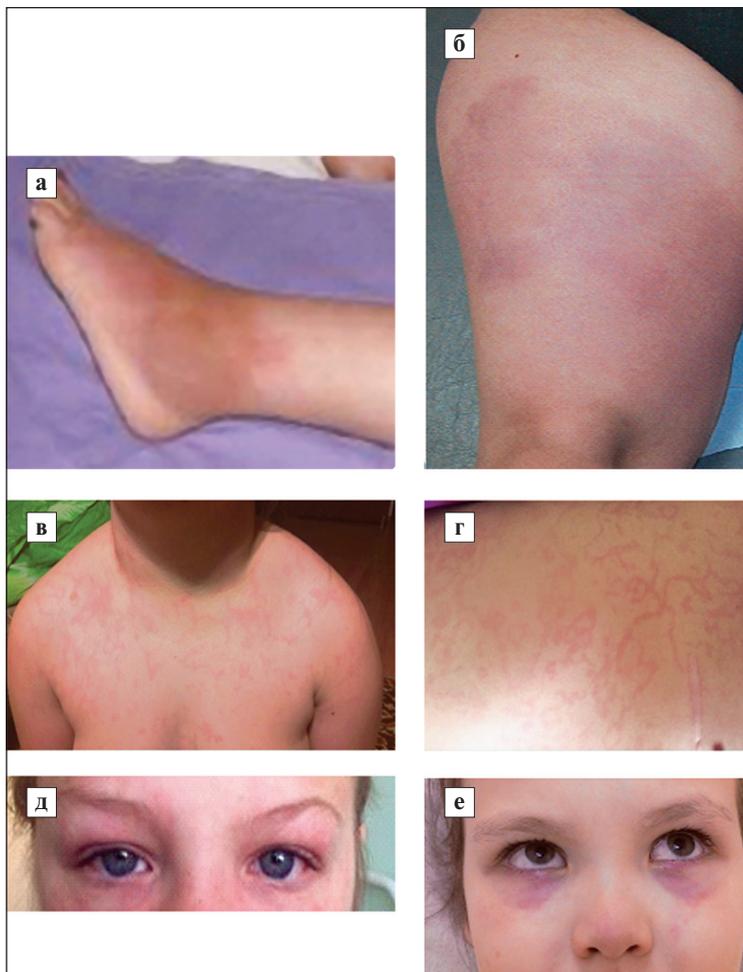


Рис. 4. Кожные проявления при TRAPS: а, б – эритема; в, г – аннуляроподобные высыпания; д, е – периорбитальный отек
Fig. 4. Cutaneous manifestations in TRAPS: а, б – erythema; с, д – annular-like eruptions; е, ф – peri-orbital edema

фильтрат. Иногда можно увидеть лейкоцитоклазию и картину лейкоцитокластического васкулита. Методом прямой реакции иммунофлюоресценции выявляются периваскулярные отложения IgD и C3 [14].

Существует и третий фенотип HIDS/MKD, чисто дерматологический, без признаков системного воспаления, ассоциированный с мутациями гена *MVK*, – диссеминированный поверхностный порокератоз, имеющий аутосомно-доминантный путь передачи [37].

Относительно недавно описано новое АВЗ, патогенетически близкое к HIDS/MKD, – дефицит 5-фосфомевалонаткиназы, ассоциированный с мутацией гена *PMVK* с аутосомно-рецессивным путем передачи, для которого также характерна кожная симптоматика в виде уртикарноподобной сыпи [38].

Кожно-слизистые проявления, встречающиеся при основных моногенных периодических лихорадках, представлены в табл. 2.



Рис. 5. Кожные изменения при HIDS/MKD: эритематозные, папулезные высыпания на ладонях
Fig. 5. Cutaneous changes in HIDS/MKD: erythematous papular eruptions on the palms

Таблица 1. Дерматологические манифестации мАВЗ (адаптировано из [14])
Table 1. Dermatologic manifestations of monogenic autoinflammatory diseases (adapted from [14])

1. Неспецифические пятнисто-папулезные высыпания с повторяющимися эпизодами лихорадки и абдоминальной боли (периодические лихорадочные синдромы)

Повторяющиеся атаки лихорадки короткого течения (≤ 7 дней):

FMF
HIDS

Повторяющиеся атаки лихорадки длительного течения (> 7 дней):

TRAPS

2. Нейтрофильная уртикария (CAPS)

Повторяющиеся атаки лихорадки короткого течения (< 24 ч):

CAPS/FCAS
CAPS/MWS

Постоянная субфебрильная лихорадка:

CAPS/CINCA/NOMID
NLRC4-MAS

3. Пустулезные кожные высыпания и эпизоды лихорадки

A. ИЛ1-ассоциированные пиогенные нарушения и стерильный остеомиелит:

DIRA
синдром Маджида

B. Частично ИЛ1-ассоциированные пиогенные нарушения:

PAPA
HA20

C. Пиогенные нарушения, обусловленные не ИЛ1-цитокиновой дисрегуляцией:

DITRA
CAMPS
VEO-IBD

4. Васкулопатия и панникулит/липидистрофия

CANDLE/PRAAS

5. Васкулопатия и/или васкулит с сетчатым ливедо

A. Без значимых нарушений со стороны ЦНС:

SAVI, или STING-ассоциированная васкулопатия с ранним дебютом

B. С тяжелыми нарушениями со стороны ЦНС:

AGS
DADA2
SPENCDI

6. АВЗ с гранулематозными кожными изменениями

A. Без значимого иммунодефицита:

синдром Блау

B. С различными вариантами иммунодефицита и значительным поражением ЦНС:

PLAID: индуцированная холодом крапивница и/или гранулематозная сыпь

7. Другие аутовоспалительные синдромы

LACCI- ассоциированная моногенная БСВ

Примечание. DIRA (Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist) – дефицит антагониста рецептора ИЛ1; PAPA (Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gengrenosum and Acne Syndrome) – пиогенный стерильный артрит, гангренозная пиодермия и акне-синдром; HA20 (Haploinsufficiency of A20) – моногенная форма болезни Бехчета; CAMPS (CARD14-Mediated Psoriasis) – моногенная форма псориаза; VEO-IBD (Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease) – воспалительное заболевание кишечника с очень ранним началом; CANDLE/PRAAS (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated Temperature Syndrome / Proteasome Associated Autoinflammatory Syndromes) – хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и лихорадкой / протеасом-ассоциированные аутовоспалительные синдромы; SAVI (STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy) – STING-ассоциированная васкулопатия с дебютом в младенчестве; AGS (Aicardi-Goutieres Syndromes) – Айкарди–Гутьерес синдром; DADA2 (Deficiency of Adenosine Deaminase 2) – синдром дефицита аденозиндеаминызы 2; SPENCDI (Spondyloenchondrodysplasia with Immune Dysregulation) – спондилоэнхондродисплазия с иммунной дисрегуляцией; PLAID (PLCG2-Associated Antibody Deficiency and Immune Dysregulation) – PLCG2-ассоциированный синдром дефицита антител и иммунной дисрегуляции.

Таблица 2. Кожно-слизистые манифестации при основных мАВЗ (адаптировано из [6])
Table 2. Mucocutaneous manifestations in major monogenic autoinflammatory diseases (adapted from [6])

Показатель	FMF	CAPS	TRAPS	HIDS/MKD	p
Женский пол	321 (51)	38 (56)	27 (60)	17 (51)	0,59
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [4; 19]	17,5 [3; 37]	29 [12; 41,5]	10 [4; 30]	<0,0001
Кожные манифестации	249 (39)	58 (85)	24 (53)	24 (73)	<0,0001
Уртикарии	8 (1)	51 (75)	2 (4)	1 (3)	<0,0001

Показатель	FMF	CAPS	TRAPS	HIDS/MKD	p
Макулопапулезные высыпания	6 (1)	11 (16)	6 (13)	8 (24)	<0,0001
Пальмоплантарная эритема	1 (1)	0	0	1 (3)	0,11
Рожеподобная эритема	173 (27)	3 (4)	14 (31)	2 (6)	<0,0001
Периорбитальная эритема	3 (1)	1 (1)	4 (9)	0	<0,01
Панникулит	0	1 (1)	1 (2)	0	0,04
Афты гениталий	7 (1)	3 (4)	0	2 (6)	0,03
Афты во рту	45 (7)	14 (21)	4 (9)	16 (48)	<0,0001
Узловатая эритема	5 (1)	1 (1)	0	0	0,72

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе.

Заключение

Таким образом, кожная симптоматика довольно часто встречается при мАВЗ, иногда является специфичной для тех или иных синдромов и для некоторых из них включена в критерии диагностики. Разные патогенетические механизмы обуславливают особенности клинических фенотипов, в том числе кожных проявлений. Знание их нередко помогает правильной диагностике с генетическим подтверждением диагноза, без чего сегодня невозможна точная идентификация этих редких состояний. Особую вспомо-

гательную роль играет морфологическое исследование, которое необходимо в диагностически сложных случаях. Не следует забывать также, что кожные проявления у конкретного пациента могут быть не только отражением мАВЗ, но и коморбидной патологией, которая требует другого подхода к диагностике и терапии. Для правильной интерпретации кожных изменений при мАВЗ необходимо тесное междисциплинарное сотрудничество врачей разных специальностей, включая дерматологов, иммунологов аллергологов и др.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kastner DL, Aksentuevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):784-90. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.002.
- Masters SL, Simon A, Aksentuevich I, Kastner DL. Horror autinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:621-68. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627.
- Marzano AV, Damiani G, Genovese G, Gattorno M. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Jan-Feb;36 Suppl 110(1):32-38.
- Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2013 Oct 31;4:351. doi: 10.3389/fimmu.2013.00351.
- Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. Textbook of autoinflammation. Cham: Springer; 2019. 820 p.
- Monfort B, Desbays S, Dusser P. Cutaneous manifestations of monogenic auto-inflammatory diseases: An international cohort study from the Juvenile Inflammatory Rheumatism cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Dec;87(6):1391-1394. doi: 10.1016/j.jaad.2022.08.015.
- Oldham J, Lachmann HJ. The systemic autoinflammatory disorders for dermatologists. Part 1: overview. *Clin Exp Dermatol*. 2020 Dec;45(8):962-966. doi: 10.1111/ced.14250.
- Oldham J, Lachmann HJ. The systemic autoinflammatory disorders for dermatologists. Part 2: disease examples. *Clin Exp Dermatol*. 2020 Dec;45(8):967-973. doi: 10.1111/ced.14251.
- Figueras-Nart I, Mascary JM Jr, Solanich X, Hernandez-Rodriguez J. Dermatologic and Dermatopathologic Features of Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2019 Oct 29;10:2448. doi: 10.3389/fimmu.2019.02448.
- Murthy AS, Leslie K. Autoinflammatory Skin Disease: a Review of Concepts and Applications to General Dermatology. *Dermatology*. 2016;232(5):534-540. doi: 10.1159/000449526.
- Tripathi SV, Leslie KS. Autoinflammatory Diseases in Dermatology. *Dermatol Clin*. 2013 Jul;31(3):387-404. doi: 10.1016/j.det.2013.04.005.
- Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):942-947. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209686.
- Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019 Aug;78(8):1025-1032. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215048.
- Shwin KW, Lee CCR, Goldbach-Mansky R. Dermatologic Manifestations of Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Dermatol Clin*. 2017 Jan;35(1):21-38. doi: 10.1016/j.det.2016.07.005.
- Broecaert SM, Boer-Auer A, Kerl K, et al. Neutrophilic epitheliotropism is a histopathological clue to neutrophilic urticarial dermatosis. *Am J Dermatopathol*. 2016 Jan;38(1):39-49. doi: 10.1097/DAD.0000000000000390.
- Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Москва:ИМА-ПРЕСС. 2012.
- Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. Autoinflammatory diseases and syndromes in children. Moscow: IMA-PRESS. 2012.
- Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):2043-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204991.
- Борзова ЕЮ, Салугина СО. Актуальные вопросы дифференциальной диагностики крапивницы. Эффективная фармакотерапия. 2017;(1):34-45.
- Borzova EYu, Salugina SO. Current issues of differential diagnosis of urticaria. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017;(1):34-45. (In Russ.).
- Hernandez-Ostiz S, Prieto-Torres L, Xirottagos G, et al. Autoinflammatory Diseases in Pediatric Dermatology-Part 1: Urticaria-like Syndromes, Pustular Syndromes, and Mucocutaneous Ulceration Syndromes. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Sep;108(7):609-619. doi: 10.1016/j.ad.2016.12.021.

20. Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Jan;88(1):23-31. doi: 10.1097/MD.0b013e3181943f5e.
21. Kolivras A, Theunis A, Ferster A, et al. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an autoinflammatory disease manifested as neutrophilic urticarial dermatosis with additional perieccrine involvement. *J Cutan Pathol*. 2011 Feb;38(2):202-8. doi: 10.1111/j.1600-0560.2010.01638.x.
22. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy*. 2012 Dec;67(12):1465-74. doi: 10.1111/all.12030.
23. Дубко МФ, Суспицын ЕН, Соколенко АП. NLRP12-ассоциированный периодический синдром: описание собственного наблюдения и анализ данных литературы. Современная ревматология. 2017; 11(2):41-46.
- Dubko MF, Suspitsyn EN, Sokolenko AP. NLRP12-associated periodic syndrome: A description of the authors' own observation and an analysis of literature data. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):41-46. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2017-2-41-46.
24. Wang HF. NLRP12-associated systemic autoinflammatory diseases in children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022 Feb 5;20(1):9. doi: 10.1186/s12969-022-00669-8.
25. Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, et al. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*. 2014 Oct;46(10):1140-6. doi: 10.1038/ng.3089.
26. Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, et al. Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. *Nat Genet*. 2014 Oct;46(10):1135-1139. doi: 10.1038/ng.3066.
27. Kitamura A, Sasaki Y, Abe T, et al. An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice. *J Exp Med*. 2014 Nov 17;211(12):2385-96. doi: 10.1084/jem.20141091.
28. Georgin-Lavielle S, Fayand A, Rodrigues F, et al. Autoinflammatory diseases: State of the art. *Presse Med*. 2019 Feb;48(1 Pt 2):e25-e48. doi: 10.1016/j.lpm.2018.12.003.
29. Padeh S, Berkun Y. Auto-inflammatory Fever Syndromes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 Aug;33(3):585-623. doi: 10.1016/j.rdc.2007.07.009.
30. Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, et al. Erysipelas like erythema of familial Mediterranean fever: clinic pathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*. 2000 May;42(5 Pt 1):791-5. doi: 10.1067/mjd.2000.103048.
31. Azizi E, Fisher BK. Cutaneous manifestations of Familial Mediterranean fever. *Arch Dermatol*. 1976 Mar;112(3):364-6.
32. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2160-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184.
33. Салугина СО, Федоров ЕС, Каледя МИ и др. Клинико-генетическая характеристика больных с TRAPS (периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли) по данным федерального ревматологического центра. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022; (4):64-71.
- Salugina SO, Fedorov ES, Kaleda MI, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with TRAPS (periodic syndrome associated with tumor necrosis factor receptor) according to the Federal Rheumatology Center. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2022;(4):64-71. (In Russ.).
34. Quillinan N, Mohammad A, Mannion G, et al. Imaging evidence for persistent subclinical fasciitis and arthritis in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) between febrile attacks. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1408-9. doi: 10.1136/ard.2009.118661.
35. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, et al. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: a series of 114 cases from the eurofever registry. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Nov;68(11):2795-2805. doi: 10.1002/art.39763.
36. Moreira A, Torres B, Peruzzo J, et al. Skin symptoms as diagnostic clue for autoinflammatory diseases. *An Bras Dermatol*. 2017 Jan-Feb;92(1):72-80. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175208.
37. Zhang SQ, Jiang T, Li M, et al. Exome sequencing identifies MVK mutations in disseminated superficial actinic porokeratosis. *Nat Genet*. 2012 Oct;44(10):1156-60. doi: 10.1038/ng.2409.
38. Berner J, van de Wetering C, Jimenez Heredia R, et al. Phosphomevalonate kinase deficiency expands the genetic spectrum of systemic autoinflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Oct;152(4):1025-1031.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2023.06.013.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.08.2025/15.11.2025/22.11.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы №1021051302580-4.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the basic scientific project № 1021051302580-4.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Салугина С.О. <https://orcid.org/0000-0003-3689-431X>

Федоров Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2282-1745>

Торгашина А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>

Каледя М.И. <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

Бекетова М.Ф. <https://orcid.org/0000-0001-5562-0969>

Суханина А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7857-9716>