

10. Schrelber S., Khalig-Kaaremi M., Lawrence I. et al. Certolizumab pegol, a pegylated Fab' fragment of a humanised anti-TNF monoclonal antibody, is safe and effective in the maintenance of response and remission following induction in active Crohn's disease: a phase III study. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl. II):500.
11. Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: фокус на цертолизумаб пегол. *Науч-практ ревматол* 2011;1:40–9.
12. Fleischmann R., Vencovsky J., van Vollenhoven R. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:805–11.
13. Keystone E.C., Curtis J.R., Fleischmann R.M. et al. Rapid improvement in signs and symptoms of rheumatoid arthritis following certolizumab pegol treatment predicts better longterm outcomes: Post-hoc analysis of randomized controlled trial. *J Rheumatol*. First release March 1, 2011;doi:10.3899/jrheum.100935.
14. Keystone E., van der Heide D., Mason D. et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthr Rheum* 2008;58:3319–29.
15. Smolen J., Landewe R.B., Mease P. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797–804.
16. Weinblatt M., Fleischmann R., van Vollenhoven R. et al. Certolizumab pegol as monotherapy or with concomitant DMARDs in patients with active rheumatoid arthritis (RA) with or without prior TNF inhibitor use: analysis of the realistic 12-week phase III randomised controlled study. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):414.
17. Smolen J., Emery P., Ferraccioli G. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol after incomplete response to DMARDs in RA patients with low moderate disease activity: Results from CERTAIN, a phase IIIb study. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):259.
18. Gallego-Galisteo M., Villa-Rubio A., Alegre-del Rey E. et al. Indirect comparison of biological treatment in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther* doi: 10.1111/j.1365–2710.2011.01292.x
19. Mease P.G., Keystone E., Mason D. et al. Safety of certolizumab pegol with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67 (Suppl. II):324–5.
20. Singh J.A., Wells G., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011;Is. 2.
20. Wolf D., Mahadevan U. Certolizumab Pegol use in pregnancy: low levels detected in cord blood. *Arthr Rheum* 2010;62 (Suppl. 10):299.

Аутовоспалительные синдромы: что необходимо знать ревматологу

Е.С. Федоров, С.О. Салугина, Н.Н. Кузьмина
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Контакты: Евгений Станиславович Федоров evg2103@mail.ru
Contact: Evgeny Stanislavovich Fedorov evg2103@mail.ru

В конце XX в. внимание медицинского сообщества привлекла новая группа болезней – аутовоспалительные синдромы (АВС). Аутовоспалительными заболеваниями (синдромами) человека (Human autoinflammatory disease – HAIDS) называют гетерогенную группу редких генетически детерминированных состояний, характеризующихся непровоцируемыми приступами воспаления и манифестирующих лихорадкой и клиническими симптомами, напоминающими ревматические, но при этом отсутствуют аутоиммунные или инфекционные причины [1]. Данная проблема приобрела значение при изучении лихорадки неясного генеза – одной из сложных диагностических ситуаций, с которой приходится сталкиваться любому интернисту. Однако изучение заболеваний, протекающих с периодической лихорадкой, началось гораздо раньше. Видимо, первое описание АВС принадлежит выдающемуся английскому клиницисту У. Гебердену и датировано 1802 г., однако тогда оно осталось без внимания [2]. Истинным началом изучения проблемы АВС можно считать 1948 г., когда Н.А. Reiman описал пациентов с периодической лихорадкой, появившейся в детском возрасте и персистировавшей в течение нескольких лет и десятилетий с определенной продолжительностью, и предложил для этой патологии термин «периодическая болезнь» [3]. В тот момент уровень развития медицины позволял изучать лихорадку неинфек-

ционного генеза. Значительный прогресс в исследовании АВС отмечен в последнее двадцатилетие XX в., что обусловлено стремительным развитием молекулярной биологии и молекулярной медицины. Список АВС стал расширяться, была расшифрована генетическая природа большинства этих состояний. В 1997 г. двумя независимыми группами исследователей была установлена причина семейной средиземноморской лихорадки (Familial Mediterranean Fever – FMF) – мутация гена MEFV [4, 5]. Термин «аутовоспаление» был предложен D. Kastner и O'Shea в конце XX в. [1]. Именно этот момент стал ключевым для формирования учения об АВС. В данную группу заболеваний стали включать все новые нозологии. Один из вариантов классификации АВС представлен в табл. 1.

Хотя большинство АВС относятся к редким заболеваниям, интерес к ним растет во всем мире, что проявляется в создании национальных регистров и международных проектов (Eurofever, Infefers) [6, 7]. Это обусловлено рядом причин. Во-первых, АВС – модель для расшифровки механизмов системного воспаления с точно установленной причиной в виде мутации одного гена, поэтому исследование АВС может способствовать лучшему пониманию таких широко распространенных заболеваний, как различные виды хронических артритов, подагра, хронические воспалительные заболевания кишечника и др. Изучение АВС для понима-

Таблица 1. Вариант классификации ABC [6]

Классификация ABC	
Периодическая рецидивирующая лихорадка	Семейная средиземноморская лихорадка Гипер-IgD-синдром/синдром дефицита мевалонат-киназы TRAPS-синдром NALP12-ассоциированная периодическая лихорадка
Криопиринопатии	Семейный холодовой ABC/семейная холодовая крапивница Синдром Макла–Уэльса Синдром CINCA/NOMID
Гранулематозные заболевания	Синдром Блау
Пиогенные заболевания	PAPA-синдром Синдром Меджида (Medjeed's syndrome) DIRA-синдром

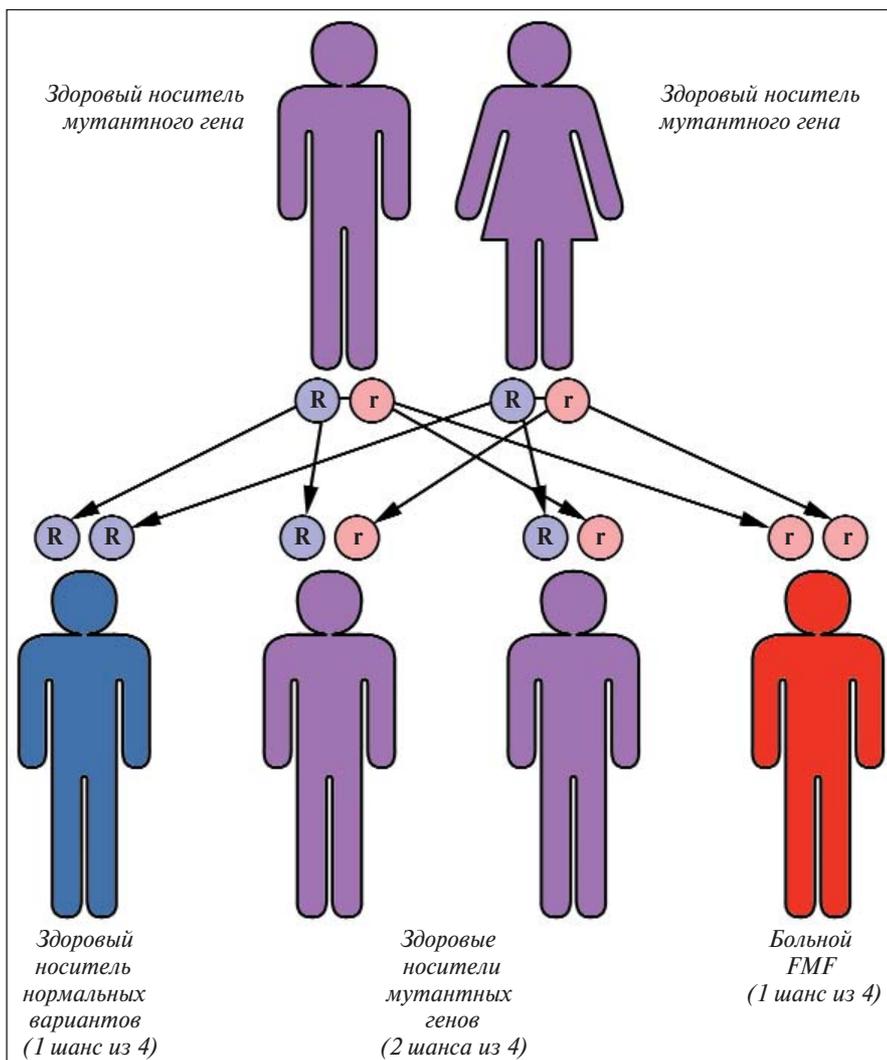


Рис. 1. Наследование FMF

ния проблемы системного воспаления играет ту же роль, что и изучение редких наследственных коагулопатий для создания современной схемы свертывания крови. Кроме того, проблема ABC непосредственно связана с проблемой амилоидоза, являющегося частым осложнением многих из них. Исследование этих состояний генетической природы

будет способствовать лучшему пониманию механизмов их возникновения и, соответственно, более успешным профилактике и лечению.

В основе ABC лежит нарушение функционирования естественного (антигеннеспецифического) иммунитета, а главным медиатором большинства, если не всех этих синдромов, служит интерлейкин 1β (ИЛ 1β) [1, 2, 8, 9].

ABC характеризуются рядом общих патогенетических и клинических черт [9]:

- причина большинства синдромов – наличие одного мутантного гена;
- наличие генов-«модификаторов», мутации которых меняют (утяжеляют или облегчают) течение заболевания;
- заболевания встречаются преимущественно в определенных этнических группах;
- основное звено патогенеза – гиперактивация систем естественного (антигеннеспецифического) иммунитета;
- ведущий медиатор воспаления – ИЛ 1β;
- гиперпродукция острофазовых реактантов – СРБ, сывороточного амилоида А и других, лейкоцитоз с нейтрофилезом.

Общие клинические характеристики ABC:

- рецидивирующие атаки лихорадки;
- воспаление серозных оболочек;
- мышечно-артикулярная симптоматика;
- разнообразная сыпь воспалительной природы;
- дебют в детском и юношеском возрасте;
- возможное развитие амилоидоза;
- высокие лабораторные показатели активности воспаления.

ABC с установленной генетической природой включены в каталог Менделевского наследования у человека (Mendelian Inheritance of Man – OMIM), созданный V.A. McKusik и соавт. и доступный в сети Интернет (<http://www.ncbi.nih.gov.omim/>).

Характеристику отдельных нозологических форм ABC целесообразно начать с семейной средиземноморской лихорадки («периодическая болезнь» в отечественной литературе).

Семейная средиземноморская лихорадка (FMF). OMIM 249100

Первой из ABC была семейная средиземноморская лихорадка. Это самый распространенный аутовоспалительный

синдром, которым в мире страдает более 100 тыс. пациентов. Они же составляют большинство в базе данных Eurofever, только за первые 18 мес ее работы зарегистрировано 554 таких случая [8]. Заболевание встречается преимущественно в определенных этнических группах в средиземноморском бассейне. Наиболее подвержены заболеванию представители 4 этнических групп: евреи-сефарды; арабы; турки и армяне. Частота носительства мутантных вариантов гена в этих этнических группах составляет 1:5–1:16; 1:56; 1:5 и 1:7 соответственно [1, 10]. Также значительное, хотя и меньшее, чем в указанных популяциях, число случаев заболевания отмечено среди греков, итальянцев, бельгийцев [10]. Из-за миграции населения носители мутантных генов распространились по всему миру: пациенты с FMF встречаются в Северной и Западной Европе, Америке и даже в Австралии. FMF является аутосомно-рецессивным заболеванием. Причина ее развития – наличие мутантного гена MEFV (MEditerranean Fever), расположенного на коротком плече 16-й пары хромосом [4, 5, 11] и

кодирующего белок пирин, экспрессирующийся в нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах, дендритных клетках и фибробластах, т. е. в клетках, непосредственно осуществляющих реакции естественного (неспецифического) иммунитета, воспаления и последующей репарации. Ведущей гипотезой, объясняющей участие пирина в патогенезе FMF, является его роль в регуляции активации ИЛ 1 β . Тип наследования – аутосомно-рецессивный, заболевание развивается при наличии мутантных генов в обоих парных хромосомах. Характер наследования представлен на рис. 1. Заболевание может развиваться у истинных гомозигот при наличии в парных хромосомах двух одинаковых мутаций, например M694V/M694V, или у компаунд-гетерозигот, несущих два разных типа мутантных генов, например M694V/V726A. Существуют указания на возможность аутосомно-доминантного типа наследования – развития заболевания у гетерозигот с одним нормальным и одним мутантным геном при наличии мутации с высокой пенетрантностью. Большинство мутаций расположены в 10-м экзоне гена MEFV, кодирующего C-терминальный домен V30.2 [11]. Хотя известны не менее 100 мутаций указанного гена [10], частота их неодинакова и варьирует в разных популяциях. Существует весьма обоснованная и признанная большинством исследователей гипотеза об эффекте основателя в отношении FMF: предполагается, что обе наиболее распространенные мутации MEFV возникли у одного индивида, жившего 2500 лет назад в Месопотамии, а все носители указанных аллельных вариантов гена MEFV являются его прямыми потомками [12]. Мутация M694V предрасполагает к более тяжелому течению заболевания и более высокому риску развития амилоидоза [11, 13].

У 75–89% пациентов с FMF заболевание дебютирует в возрасте до 20 лет [1, 10, 14].

Таблица 2. Критерии диагноза FMF

Критерии диагноза FMF	Характеристика
Большие	Типичные атаки: 1. Перитонит (генерализованный) 2. Плеврит (односторонний) или перикардит 3. Моноартрит (тазобедренного, коленного, голеностопного суставов)
Малые	1–3. Неполная атака с вовлечением ≥ 1 приведенных ниже локализаций: 1. Живот 2. Грудная клетка 3. Сустав 4. Нагрузочная боль в ногах 5. Хороший ответ на терапию колхицином
Поддерживающие	1. Наличие случаев FMF в семье 2. Принадлежность к соответствующей этнической группе 3. Возраст начала заболевания <20 лет 4–7. Характеристика атаки: 4. Тяжелая, приковывающая к постели 5. Спонтанное разрешение 6. Наличие бессимптомных промежутков 7. Повышение уровня лабораторных маркеров воспаления с возрастанием значений ≥ 1 из следующих признаков: количество лейкоцитов в клиническом анализе крови, СОЭ, сывороточный амилоид А и/или фибриноген 8. Эпизоды протеинурии/гематурии 9. Непродуктивная лапаротомия или удаление «белого» (без флегмонозного воспаления) аппендикса 10. Кровнородственный брак родителей

Клиническая характеристика синдрома FMF [10, 11, 14, 15]:

- эпизоды лихорадки до 40 °С и выше, продолжительность 6–96 ч;
- интервал между атаками – от 3 до 4 нед;
- асептический перитонит – острая абдоминальная боль (82–98% случаев);
- плеврит – острая боль в грудной клетке (30% случаев);
- перикардит (<1% случаев);
- артрит, как правило, моноартрит коленного сустава со значительным выпотом (75% случаев);
- эриземилоидоподобная сыпь на голенях и стопах;
- отек и болезненность мошонки у молодых мужчин.

Выраженность этих симптомов, как и их сочетаний, может варьировать у различных пациентов.

Диагноз FMF является в первую очередь клиническим. Очень важен тщательно собранный генеалогический анамнез. Особое внимание необходимо обратить на наличие периодических лихорадок у родственников и случаев смерти от почечной недостаточности в семье. Необходимо принимать во внимание этническую принадлежность пациента, но помнить, что заболевание может встречаться и вне характерных этнических групп. Подспорьем в диагностике может служить молекулярно-генетическое типирование характерных мутаций гена MEFV. Однако надо совершенно четко представлять, что данные генетического исследования не являются абсолютными, поскольку большинству лабораторий доступно определение только наиболее частых, типичных мутаций, кроме того, список мутаций гена MEFV постоянно расширяется, т. е. не все патогенные мутации известны на сегодняшний день. Поэтому отрицательный результат типирования не должен служить основанием для от-

клонения диагноза FMF [1, 15–17]. Предложены диагностические критерии FMF, которые, однако, адаптированы для популяций с высокой частотой данного синдрома [17, 18]. Наиболее используемыми являются критерии Тель-Хашомера [18], которые приведены в табл. 2.

Для постановки диагноза FMF необходимо наличие 1 больших критериев, или 2 малых критериев, или 1 большой + 5 поддерживающих критериев, или 1 малый + 4 поддерживающих критериев из первых 5.

Типичная атака определяется как рецидивирующая (3 сходных эпизодов), фебрильная (ректальная температура 38,0 °С) и короткая (от 12 ч до 3 дней). **Неполная атака** – это болевая и рецидивирующая атака, отличающаяся от типичной по 1 или 2 из следующих признаков: 1) температура – нормальная или <38,0 °С; 2) атака длиннее или короче, чем специфическая (но не <6 ч и <1 нед); 3) отсутствуют перитонеальные симптомы во время абдоминальной атаки; 4) абдоминальная боль носит локализованный характер; 5) артриты возникают в «неспецифических» суставах. **Клинические эпизоды, не попадающие под определение типичной или неполной атаки, не рассматриваются как диагностические.**

Основой лечения подобных пациентов является колхицин. С 1972 г., когда лечение колхицином было внедрено в широкую клиническую практику, прогноз у пациентов с FMF коренным образом улучшился. Даже в тех случаях, когда колхицин не предотвращает рецидива симптоматики, он значительно снижает риск развития амилоидоза. Рекомендуемые дозы препарата у детей до 5 лет – 0,5 мг/сут; от 5 до 10 лет – 1 мг/сут; старше 10 лет – 1,5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 2 мг/сут. Если эта доза не предотвращает развитие атак, ее дальнейшая эскалация не имеет смысла [1, 10, 11, 19]. У пациентов, получающих колхицин, вероятность развития амилоидоза практически нулевая [12]. В качестве симптоматического средства во время атак используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [10]. В лечении хронического артрита при FMF с успехом применяют интерферон в дозе 4,5 млн ЕД дважды в неделю в комбинации с колхицином [20]. Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно оптимизировало терапию FMF. Это препараты, блокирующие ИЛ 1 (анакинра) и ФНО α (инфликсимаб) [21–23].

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin Associated Periodic Syndromes – CAPS)

CAPS представляют собой группу редких врожденных ABC, которая включает в себя: 1) семейный холодовой ABC/семейную холодовую крапивницу (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria – FCAS/FCU); 2) синдром Макла–Уэльса (Muckle–Wells Syndrome – MWS); 3) хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease – CINCA/NOMID) [10, 24].

Все три заболевания данной группы обусловлены мутацией гена *NLRP3 (CIAS1)*, расположенного на длинном плече 1-й пары хромосом и кодирующего белок криопирин [2, 25]. Тип наследования заболевания – аутосомно-доминантный. Мутация гена *NLRP3 (CIAS1)* обнаруживается только у 60% пациентов с CAPS [1, 25]. Криопирин после активизации, взаимодействуя с другими молекулами, образует в

клетке супрамолекулярный комплекс, называемый инфламмосомой. Результатом этих взаимодействий является превращение неактивной формы фермента прокаспазы 1 в его активную форму – каспазу 1, которая в свою очередь обеспечивает процессинг неактивной формы про-ИЛ 1β в активную форму ИЛ 1β. Кроме того, взаимодействие криопирина с апоптоз-ассоциированным крапчатоподобным белком, содержащим CARD (ASC), опосредует активацию NFκB. Все это обуславливает развитие цитокин-индуцированного воспаления [2, 9].

Перечисленные синдромы характеризуются ранним началом (как правило, на первом году жизни), рецидивирующей или персистирующей лихорадкой, уртикарной сыпью, широким спектром поражения суставов (от артралгий до рецидивирующего и персистирующего артрита) при тяжелых вариантах, а также (при MWS и CINCA/NOMID) поражением ЦНС и периферической нервной системы. Считается ранее самостоятельными нозологиями, с открытием общей генетической основы они рассматриваются как клинические варианты одной болезни с различной выраженностью клинических признаков и степенью тяжести течения и исхода, при этом FCAS/FCU – самая легкая форма, MWS занимает промежуточное положение, а CINCA/NOMID является самым тяжелым. В базе Eurofever за первые 18 мес работы накоплены данные о 152 пациентах с различными формами CAPS [26]. Имеется описание нескольких русских семей с повторными случаями синдрома Макла–Уэльса [27]. Все три синдрома объединяет раннее начало, сочетание лихорадки, крапивницы и повышения маркеров острофазового ответа. У ребенка с подобной триадой симптомов в круг дифференцируемых состояний обязательно нужно включать CAPS и проводить генетическое тестирование.

К группе CAPS примыкает недавно выделенный в самостоятельную форму NALP12-ассоциированный периодический синдром, обусловленный мутацией гена *NLRP12*, и клинически очень сходный с FCAS/FCU и синдромом Макла–Уэльса. Он проявляется индуцируемой холодом лихорадкой, сопровождающейся крапивницей, артралгиями, миалгиями, повышением острофазовых показателей и нередко развитием нейросенсорной тугоухости [12, 28]. К настоящему времени в мире описано всего 3 семьи с данной патологией, а также синдромом дефицита растворимых антагонистов рецепторов ИЛ 1 (Deficiency of the IL 1 receptor antagonist – DIRA).

ABC/FCAS/FCU. OMIM 120100

Об этом заболевании впервые сообщили в 1940 г. R. Kile и H. Rusk [29], генетическая мутация открыта в 2001 г. [30]. Частота его составляет менее 1:1000000 [31] и не различается у женщин и мужчин. Заболевание проявляется провоцируемыми воздействием холода эпизодами лихорадки, сыпи по типу крапивницы и артралгиями. Лихорадка обычно не достигает высоких цифр. Кроме того, атаки могут сопровождаться конъюнктивитом, потливостью, сонливостью, головной болью, мучительной жаждой и тошнотой. Симптомы возникают через 1–2 ч после воздействия холода, достигают пика через 6–8 ч и исчезают через 24 ч. Дебют заболевания в 95% случаев приходится на первые 6 мес жизни, часто синдром наблюдается с рождения. Случаи амилоидоза при FCAS/FCU исключительно редки (2–4%) [10, 15, 24, 32].

MWS. OMIM 191900

Является промежуточным по тяжести CAPS, впервые описан в 1962 г. как необычный синдром лихорадки, уртикарной сыпи и боли в конечностях [32]. Генетическая мутация открыта одновременно с FCAS в 2001 г. [30, 33], обнаруживается у 65–75% пациентов. MWS характеризуется повторяющимися эпизодами лихорадки и сыпи, ассоциированными с суставными и глазными проявлениями. Атаки длятся от 1 до 3 дней. Дебют заболевания возможен как в детском, так и во взрослом возрасте. Суставной синдром варьирует от коротких эпизодов артралгий до рецидивирующих артритов крупных суставов. Часто атаки сопровождаются развитием конъюнктивита, эписклерита или иридоциклита [34]. Заболевание может протекать в виде повторяющихся эпизодов, однако нередко длительно персистирует. Нейросенсорная глухота наблюдается в 50–70% случаев и является одним из кардинальных диагностических признаков заболевания. Для раннего ее выявления необходимо выполнение аудиографии. Обычно болезнь развивается в подростковом или молодом возрасте. Частым (20–40%) осложнением MWS является AA-амилоидоз [31].

Синдром CINCA/NOMID. OMIM 607115

CINCA/NOMID – наиболее тяжелая форма CAPS. Впервые она описана в 1973 г. J. Lorber [35], в 80-е годы представлена как определенный клинический тип заболевания [31, 36–39]. Ассоциация с геном *NLRP3(CIAS1)* была обнаружена в 2002 г., однако мутация выявляется только у 50–60% больных [37]. Большинство случаев CINCA/NOMID встречались спорадически. Клинические проявления CINCA/NOMID дебютируют уже на первом году жизни, во многих случаях – с рождения. Визитной карточкой CINCA/NOMID наряду с лихорадочным синдромом является триада, отражающая вовлечение в процесс трех систем организма: кожи, суставов и ЦНС. Лихорадка часто ежедневная, рецидивирует на протяжении болезни и не бывает эпизодической, в редких случаях отсутствует [31]. Уртикарная сыпь иногда наблюдается с первых дней жизни, в отличие от других синдромов может персистировать длительно, практически постоянно, в ряде случаев папулезная. Поражение ЦНС отмечается почти у всех больных и может проявляться хроническим асептическим менингитом (90%) с головной болью и раздражительностью. Более поздние неврологические нарушения: повышение внутричерепного давления, приводящее к позднему закрытию переднего родничка, гидроцефалии, задержка умственного развития и формирования высших когнитивных функций (70%). Могут развиваться спастическая диплегия и эпилептиформный синдром. Типичным симптомом, как и при MWS, является нейросенсорная глухота (75%).

Характерным для заболевания является поражение суставов, у 2/3 пациентов в виде артралгий или транзиторного неэрозивного артрита. У 50% больных поражение суставов отмечается уже в течение первого года жизни. Наиболее типично симметричное вовлечение коленных, голеностопных, локтевых и лучезапястных суставов. У 1/3–1/2 больных уже к 2 годам жизни развивается тяжелая артропатия, обусловленная ускоренным ростом метафизов и эпифизов длинных трубчатых костей и быстрой оссификацией ядер окостенения, а также разрастанием хряща в отличие от ювенильного артрита (ЮА), при котором отмечается мягкотканная пролиферация синовиоцитов. Изменения в суставах вызывают болевой

синдром и суставные деформации, выраженное нарушение функции. Офтальмологические проявления включают конъюнктивит, передний (50%) или задний (20%) увеит, может развиваться атрофия зрительного нерва, приводящая к снижению зрения у 25% и слепоте у половины больных. Пациенты имеют своеобразный тип лица, лба, седловидный нос, макроцефалию, короткие тонкие конечности и туловище.

Прогноз при CINCA/NOMID крайне неблагоприятный. Смертность в подростковом возрасте – около 20%, в основном вследствие развития инфекционных осложнений или неврологических нарушений. Основным осложнением и причиной гибели пациентов является AA-амилоидоз, который у 20% больных развивается уже к 20 годам. Характерным для всех трех синдромов считается повышение острофазовых показателей (СОЭ, СРБ, SAA и т. п.), лейкоцитоз.

Традиционные терапевтические мероприятия при CAPS заключались в предупреждении воздействия холода и назначении НПВП во время атак у пациентов с FCAS/FCU. Разнообразные методы лечения MWS и CINCA/NOMID до внедрения в практику ГИБП в лучшем случае давали лишь частичное облегчение и в целом не влияли на течение заболевания.

Положение существенно улучшилось с началом широкого использования ингибиторов ИЛ 1, под влиянием которых значительно уменьшались все симптомы [34, 40–42]. Имеются публикации, свидетельствующие о высокой эффективности анакинры у пациентов с CAPS [40–42]. С успехом применялись для лечения CAPS также другие ингибиторы ИЛ 1 – рилонцепт, канакинумаб [43–45].

Своевременный диагноз CAPS, особенно синдрома CINCA/NOMID, является крайне ответственным, поскольку в настоящее время имеются методы лечения, позволяющие не только спасти жизнь пациента, но и предупредить развитие наиболее тяжелых последствий заболевания, таких как тяжелая умственная отсталость, глухота и др.

DIRA. OMIM 612852

Данный синдром, впервые описанный в 2009 г., весьма близок к наиболее тяжелому варианту CAPS – синдрому CINCA/NOMID, с которым проводится дифференциальная диагностика. Вызван мутацией гена *IL1RN*, кодирующего растворимый антагонист рецепторов к ИЛ 1 [46]. Тип передачи – аутосомно-рецессивный: заболевание развивается только у гомозигот по мутантному гену [47]. Механизм развития DIRA – практически полное выпадение противовоспалительного влияния, обусловленного отсутствием в организме ИЛ 1ra [46, 47].

Это исключительно редкое заболевание – в базе данных Eurofever имеются сведения лишь о 2 таких пациентах [26].

Синдром DIRA характеризуется сверхранным началом – в первые 2,5 нед или даже первые дни жизни, отличается исключительной тяжестью – в первой описанной группе пациентов из 9 детей погибло 3 [46, 47].

Поражаются кожа, слизистые оболочки, суставы, кости, легкие и ЦНС. Высокая лихорадка для пациентов с DIRA нехарактерна. На коже появляются пустулезные высыпания (от очаговых до генерализованных), в ряде случаев напоминающие ихтиоз. На слизистой оболочке ротовой полости образуются афты. Суставной синдром (опухание суставов и резкая болезненность при движении) встречается у большинства пациентов. Характерны боль, локальный отек и

баллоноподобное вздутие эпифизов костей, наиболее часто передних концов ребер, а также длинных трубчатых костей, встречаются гетеротопическая оссификация вокруг тазобедренных суставов, очаги деструкции костей. При развитии деструкции и остеолита в позвонках, приводящих к коллапсу тел позвонков, возможно развитие неврологической симптоматики, обусловленной сдавлением спинного мозга.

При лабораторных исследованиях отмечаются очень высокие показатели СОЭ и СРБ.

Без лечения наступает достаточно быстрая гибель пациентов. Применение ГИБП, в частности ингибитора ИЛ 1 анакинры, является по сути «терапией спасения».

Гипер-IgD-синдром – синдром дефицита мевалонат-киназы (Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome/Mevalonate Kinase Deficiency syndrome – HIDS/MKD). OMIM 260920

Синдром впервые описан как самостоятельная нозология J.W.M. van der Meeg в 1984 г. [48]. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Обусловлен мутацией гена, расположенного на длинном плече 12-й пары хромосом и кодирующего фермент мевалонат-киназу. Наиболее часто наблюдается мутация V377I (более 80% случаев) [11, 49]. Подавляющее большинство пациентов – компаунд-гетерозиготы, т. е. несут на парных хромосомах два разных мутантных гена. Основные этнические группы, в которых распространен синдром, – датчане, голландцы, французы. В базе данных Eurofever зарегистрировано 104 таких пациента [26].

Причиной развития синдрома является дефект гена *MVK*, кодирующего один из ферментов пути биосинтеза холестерина и изопrenoидов. Схема метаболических нарушений представлена на рис. 2.

HIDS/MKD – пример ABC, обусловленного метаболическим дефектом, что «перекидывает мостик» между воспалительными и метаболическими заболеваниями. Проблема связи воспаления с метаболическими заболеваниями в настоящее время привлекает к себе все больше внимания. Мутации гена мевалонат-киназы обуславливают развитие двух заболеваний: гипер-IgD-синдрома, для которого характерна неполная потеря функции указанного фермента (активность мевалонат-киназы сохраняется на уровне 5–15% от нормальной), и мевалоновой ацидурии, при которой отмечается почти полное отсутствие его активности [2]. Механизм развития заболевания не известен. Повышение уровня IgD, давшее название синдрому, по-видимому, не играет сколь-нибудь существенной роли в его патогенезе и рассматривается как эпифеномен, о чем свидетельствуют случаи с типичной клиникой заболевания, верифицированной мутацией гена мевалонат-киназы и нормальным сывороточным уровнем IgD. Предполагается, что в результате дефицита мевалонат-киназы снижается изопренилирование в процессе посттрансляционных изменений ряда белков, регулирующих воспаление, что влияет, в частности, на апоптоз лимфоцитов и регуляцию воспаления. Основным медиатором воспаления при этом синдроме, по современным представлениям, является ИЛ 1 β [2, 9].

Дебют заболевания отмечается в раннем возрасте, чаще в первые 2 года жизни, нередко на первом году. Первый приступ может быть спровоцирован различными стрессовыми воздействиями: инфекцией, травмой, в том числе хирургическим вмешательством, эмоциональной перегрузкой, часто – вакцинацией.

Клиническая характеристика гипер-IgD-синдрома [1, 10, 11]:

- начало, как правило, с первых лет жизни;
- высокая рецидивирующая лихорадка с ознобом;
- продолжительность лихорадочных эпизодов – от 2 до 7 (чаще 3–5) дней;
- сыпь пятнисто-папулезная, уртикарная, реже петехиально-пурпурная;
- шейная лимфаденопатия с болезненными лимфатическими узлами;
- боль в животе, рвота, диарея;
- гепатоспленомегалия;
- головная боль;
- артралгии, артрит крупных суставов (не деструктивный);
- оральные и генитальные язвы.

Лихорадка рассматривается как обязательный симптом, достигает фебрильных цифр, продолжается 3–7 дней, часто сопровождается ознобом.

В качестве диагностических тестов при гипер-IgD-синдроме используется (в соответствии с его наименованием) определение уровня IgD в сыворотке крови. Диагностическое значение имеет двукратное повышение концентрации IgD 100 МЕ/мл. У 80% пациентов отмечается также повышение уровня IgA [50]. Подтверждает диагноз выявление мутаций гена *MVK*. Во время атак заболевания отмечается увеличение уровня острофазовых реактантов (СРБ и сывороточного амилоида А, лейкоцитоз). Об активности заболевания свидетельствует также повышение концентрации неоптерина в моче [11, 51].

Лечение синдрома остается проблематичным. Попытки использования колхицина и иммуносупрессантов не увенчались успехом. Скромные результаты дало и использование симвастина [52]. Наиболее обнадеживающей представляется терапия ГИБП, в первую очередь ингибитором ИЛ 1 анакинрой, а также ингибитором ФНО этанерцептом [11, 53–55]. Для последнего однако характерно «ускользание» эффекта со временем. Для купирования приступов назначают НПВП [56].

Прогноз при данном заболевании благоприятный – амилоидоз развивается менее чем у 3% пациентов, но полное излечение проблематично [10, 11].

TRAPS-синдром. OMIM 142680

Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора ФНО α (TNF – receptor-associated periodic syndrome – TRAPS), впервые описан в 1982 г. на примере большой ирландской семьи [57]. Характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, обусловлен мутацией гена *TNFRSF1A*, расположенного на коротком плече 12-й пары хромосом и кодирующего рецептор I типа (55 кДа) к ФНО α [1, 2, 15, 58]. В базе данных Eurofever в первые 18 мес зарегистрировано 199 подобных пациентов [26].

Возраст начала заболевания – от 2 нед жизни до 53 лет (в среднем – 3 года). Продолжительность атаки – от 5 до 6 нед, хотя описаны случаи, когда она длилась всего 2–3 дня, средний промежуток между атаками – 21 день, но он может варьировать в широких пределах.

Основные симптомы TRAPS [1, 10, 11]:

- лихорадка;
- миалгии высокой интенсивности, болезненность мышц при пальпации (почти 100% пациентов);

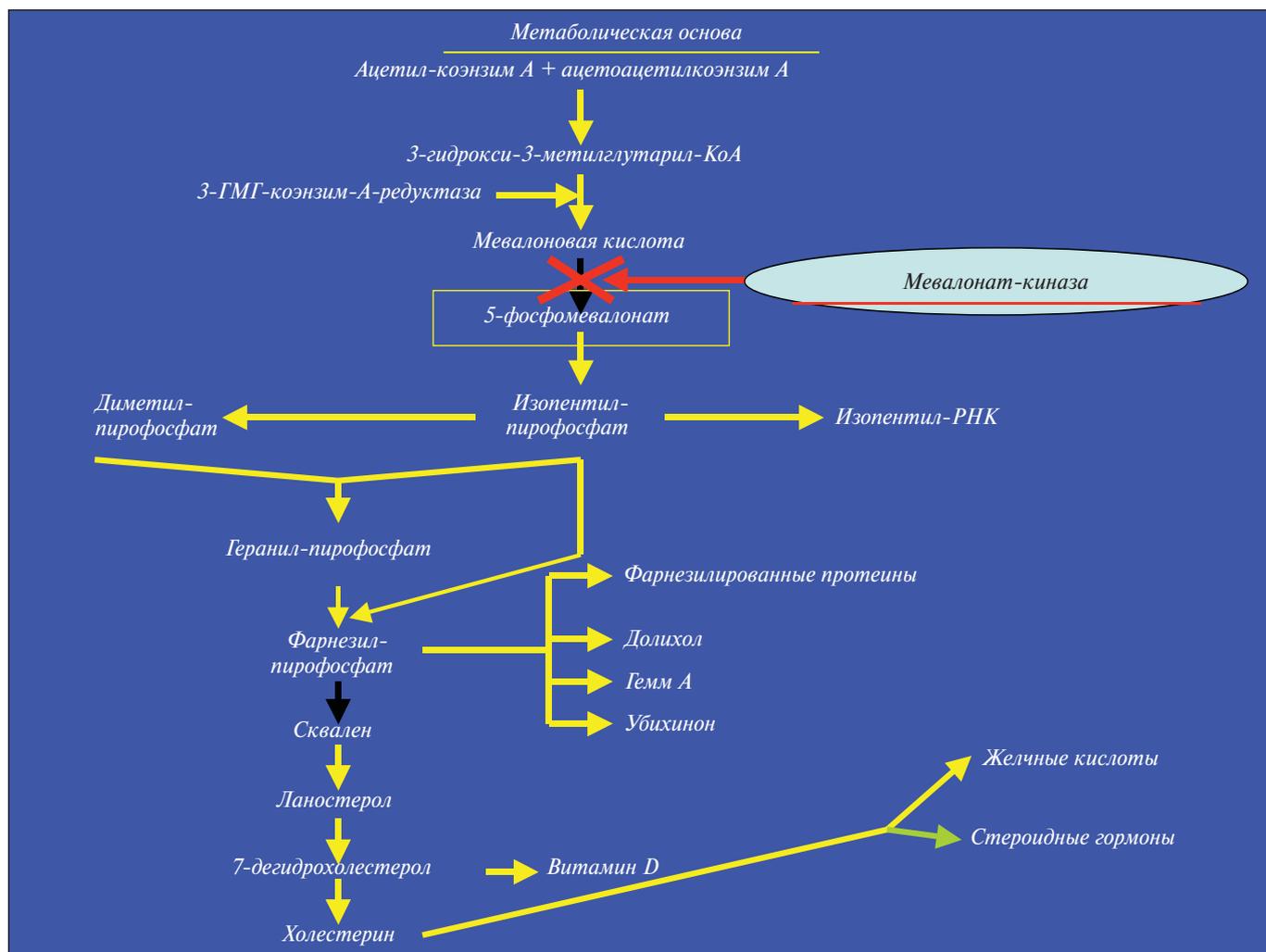


Рис. 2. Схема метаболических нарушений при HIDS/MKD

• болезненные высыпания на туловище и конечностях с тенденцией к миграции в дистальном направлении (> 60% случаев). Сыпь представлена эритемой и отечными бляшками;

• интенсивная абдоминальная боль, напоминающая «острый живот», которая в ряде случаев может служить основанием для лапаротомии. Боли в ряде случаев сопутствуют запор или диарея, тошнота, рвота;

• конъюнктивит, сопровождающийся сильной болью, периорбитальный отек, редко – увеит, ирит;

• боль в груди (50%), асептический плеврит;

• артралгии в крупных суставах, редко – артриты (асимметричные моноолигоартриты крупных суставов), тендиниты (единичные случаи);

• боль в области мошонки;

• головная боль.

Самое грозное осложнение TRAPS – AA-амилоидоз (25% случаев), приводящий к почечной или печеночной недостаточности, которые являются ведущими причинами гибели пациентов [11].

Характерны повышение острофазовых показателей – СОЭ, СРБ, гаптоглобина, фибриногена и ферритина, лейкоцитоз с нейтрофилезом, тромбоцитоз, снижение уровня гемоглобина. Типичной лабораторной находкой у пациен-

тов с TRAPS является снижение уровней растворимых рецепторов ФНО α 55 кДа <1 пг/мл.

Для купирования приступов используются глюкокортикоиды (ГК) в высоких дозах (>20 мг/сут), однако отмечается их вторичная неэффективность, требующая эскалации дозы. В легких случаях возможно применение НПВП. Попытки использования колхицина, метотрексата, азатиоприна не дали результата [11]. Имеются многочисленные данные об эффективности ингибитора ФНО α этанерцепта, который быстро обрывает приступ и приводит к длительной ремиссии [59, 60]. Появляются сообщения о высокой эффективности у таких больных ингибитора ИЛ 1 анакинры, что является еще одним аргументом в пользу роли ИЛ 1 β в генезе данного синдрома [2, 10].

PFAPA, или синдром Маршалла

Название синдрома представляет собой аббревиатуру его основных клинических проявлений: периодической лихорадки (periodic fever), афтозного стоматита (aphthous stomatitis), фарингита (pharyngitis), увеличения шейных лимфатических узлов (adenitis). Болезнь также называют синдромом Маршалла – по имени автора, который описал его в 1987 г. [56]. В базе данных Eurofever имеются сведения о 361 пациенте, и, таким образом, по частоте этот синдром занимает 2-е место после FMF [10].

Этиология RFAPA не известна, генетическая его природа (конкретный мутантный ген) не выявлена. Цитокиновый профиль при данной патологии, изученный у небольшой группы пациентов, позволил отметить повышение сыровоточного уровня ИЛ 1 β , ФНО α , ИЛ 6 и ИЛ 12p70, в том числе и в период между атаками, что указывает на постоянно текущее субклиническое воспаление [61]. Существуют данные о роли в патогенезе данного синдрома и антиген-специфического (приобретенного) иммунитета с его активацией по Th1-зависимому типу, что также выделяет RFAPA среди других ABC.

Чаще болеют мальчики. В большинстве случаев заболевание начинается в возрасте 2–5 лет. Синдром Маршалла отличается четкой периодичностью приступов, интервалы между атаками составляют от 2 до 7 нед (в среднем – 28,2 дня) и со временем могут удлиняться. Как правило, приступы продолжаются 4–8 лет. Несмотря на длительное хроническое течение заболевания, нарушений роста и развития ребенка не отмечается [62, 63].

Во время фебрильного приступа наблюдается повышение лабораторных показателей воспалительной активности (СОЭ, СРБ, лейкоцитоз). Имеет место небольшое нарастание концентрации IgG, IgA, IgM при нормальном уровне IgD. Все лабораторные сдвиги после окончания приступа быстро нормализуются.

До настоящего времени сохраняется значение критериев диагностики RFAPA, сформулированных Маршаллом:

- периодические эпизоды лихорадки с регулярными интервалами, дебютировавшие в возрасте до 5 лет;
- общие симптомы нарушения состояния при отсутствии признаков ОРВИ в сочетании с одним из указанных ниже признаков:
 - афтозный стоматит;
 - шейный лимфаденит;
 - тонзиллит (фарингит).
- наличие лабораторных маркеров острого воспалительного процесса:
 - лейкоцитоз;
 - ускорение СОЭ;
- полное отсутствие симптомов заболевания между фебрильными приступами;
- нормальные рост и развитие ребенка.

Терапия синдрома RFAPA окончательно не разработана и продолжает дискутироваться [10, 11, 31]. Лечебная тактика включает: 1) воздействие на приступ лихорадки и сопутствующие симптомы; 2) предупреждение новых атак заболевания. Для лечения приступа используют НПВП, ГК и антибиотики. Применение ГК перорально в момент атаки в дозе 1–2 мг/кг (в пересчете на преднизолон) оказывает выраженный положительный эффект – приступ прерывается. В межприступный период дети здоровы, однако приступы продолжают рецидивировать. Одним из способов лечения RFAPA является хирургическое вмешательство – тонзиллэктомия или аденотонзиллэктомия, которая часто приводит к выздоровлению. Использование ГИБП в связи с достаточно благоприятным прогнозом нецелесообразно.

Аутовоспалительные заболевания костей

Относительно новым разделом изучения ABC стало выделение группы аутовоспалительных заболеваний костей. В данную группу включены такие заболевания, как хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит

(Chronic recurrent multifocal osteomyelitis/osteitis – CRMO), болезнь Меджида (Majeed) и херувизм. Они представляют особый интерес для ревматолога, поскольку в этих случаях закономерно развивается артикулярная симптоматика и они, таким образом, являются важными для дифференциальной диагностики. Кроме того, имеются достаточно убедительные данные о связи наиболее важного и часто встречающегося аутовоспалительного заболевания костей – CRMO – с группой серонегативных артритов.

CRMO

Заболевание впервые описано в А. Gideon и соавт. в 1972 г. [64], а в 1974 г. появилось сообщение К.Н. Gustavson и Н.Ф. Wilbrand [65]. Название «хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит/остит» – наиболее употребляемое, но не общепризнанное [66]. Этиология синдрома не известна, причинный ген (или гены) не установлен [67]. Характерны множественные рецидивирующие очаги костной деструкции, при этом из очагов поражения костей невозможно выделить этиологический инфекционный агент.

Заболевание развивается преимущественно в возрасте от 2 до 17 лет (в среднем – в 10 лет), возможно его начало и в более позднем возрасте. Среди заболевших преобладают пациентки женского пола. По течению выделяют моноочаговое и мультифокальное поражение костей, монофазное (с одним эпизодом) или рецидивирующее полициклическое. Из-за распространенности моноочагового и монофазного течения заболевания термин «хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит» оспаривается, предлагается называть эту патологию «хронический небактериальный остеомиелит» [67, 68].

Клиника CRMO складывается из проявлений очаговой костной деструкции, эпизодических артритов и поражения кожи. Могут отмечаться и общие симптомы в виде субфебрильной и реже фебрильной температуры и других проявлений интоксикации. Заболевание сопровождается болью в соответствующих сегментах скелета, часто высокой интенсивности, иногда мучительной. У трети больных, главным образом при локализации очагов в области медиального конца ключицы, возможно развитие локального отека. При мультифокальном поражении число костей обычно варьирует от 1 до 6 (в среднем 2), при этом нередко в одной кости имеется ≥ 2 очагов. Чаще поражаются ключица (37%), реже – грудина (16%), тела позвонков, как правило, поясничного и грудного отделов. Суставные проявления транзиторные или затяжные, встречаются примерно у 80% больных [67]. Возможно развитие энтезита, чаще при локализации очагов костного поражения в области вертелов бедренных костей, в ключице и грудице [67, 68].

Типичное проявление – пустулез кожи (23%), как правило, локализующийся на коже кистей и стоп – пальмарно-плантарный пустулез (симптом трех П). При CRMO описано сочетание поражения опорно-двигательного аппарата с пустулезным псориазом [67, 68].

Возможно умеренное повышение острофазовых показателей (СОЭ, СРБ), лейкоцитоз. Отмечена тенденция к относительно большой частоте HLA B7- и B40-антигенов. По некоторым данным, HLA B27-антиген у пациентов с CRMO не выявляется, по другим сведениям, он определяется у меньшинства больных, но чаще, чем у здоровых [67, 68].

Для диагностики применяют визуализирующие методы: рентгенографию, сцинтиграфию костей, магнитно-резонансную томографию. Окончательный диагноз ставят на основании биопсии костного очага. Обязательные этапы диагностического поиска – исключение бактериального остеомиелита и тщательный поиск этиологического микробного агента [67, 68].

Как уже отмечалось, CRMO связан с группой серонегативных спондилоартритов, наиболее тесно с SAPHO-синдромом. Ряд авторов [68] рассматривает CRMO как вариант SAPHO с дебютом в детском возрасте.

Предложены следующие диагностические критерии CRMO [69]:

- ≥ 2 участков деструкции кости (зона остеолита, окруженная склерозом, обнаруживаемая рентгенологически);
- продолжительность заболевания 6 мес;
- типичные гистологические находки при биопсии пораженного участка;
- возраст < 18 лет.

При CRMO отмечен выраженный положительный эффект НПВП. В случае их неэффективности применяют ГК коротким курсом, бисфосфонаты, реже – препараты интерферона α или γ . Существуют единичные описания использования ГИБП – ингибиторов ФНО α (инфликсимаб, этанерцепт) [67, 69].

РАРА-синдром

Синдром стерильного гнойного артрита, гангренозной пиодермии и акне, или РАРА-синдром (Pyogenic sterile Arthritis, Pyoderma gangrenosum, and Acne syndrome) – редкое заболевание даже среди относительно нечасто встречающихся ABC. В базе данных Eurofever зарегистрировано всего 6 таких пациентов. Впервые синдром описан в 1975 г. [26]. Он относится к аутосомно-доминантным заболеваниям предположительно с полной пенетрантностью гена [2, 9, 70, 71].

Причинным геном является *PSTPIP1*, кодирующий CD₂-антиген, связывающий белок 1, или пролин-серин-треонин-фосфатаз-взаимодействующий белок 1 (proline/serine/threonine phosphatase-interacting protein 1). Функция *PSTPIP1* изучена мало, но показана его способность связываться с пирином, что наводит на мысль

о том, что продукт данного гена участвует в регуляции ИЛ 1 β [2, 70, 71].

Клинические признаки РАРА-синдрома [16]:

- рецидивирующий артрит с высоким уровнем нейтрофильных лейкоцитов в синовиальной жидкости;
- лихорадка;
- гангренозная пиодермия, преимущественно нижних конечностей;
- возможное возникновение элементов в местах небольшой травмы, в том числе хирургического вмешательства;
- пустулезные акне;
- лейкоцитоз, повышение СОЭ.

Обычно заболевание дебютирует в раннем детском возрасте. Его осложнениями являются выраженный косметический дефект, который у ряда пациентов вызывает тяжелые психологические проблемы, инсулин-зависимый сахарный диабет и как результат – хроническая почечная недостаточность.

Для терапии кожных проявлений синдрома используют ретиноиды, часто в сочетании с ГК. При суставных проявлениях проводят пункцию сустава с эвакуацией синовиального выпота и введением ГК. При этом необходимо убедиться в стерильности синовиальной жидкости [16]. Имеются сообщения об успешном применении ингибиторов ФНО α инфликсимаба и этанерцепта, а также антагониста рецепторов к ИЛ 1 анакинры [16, 72, 73].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что симптомы ABC близки к таковым многих заболеваний, которые встречаются в практике ревматолога. Поэтому так важно знание этих заболеваний, особенно в свете тяжести многих из них и наличия в настоящее время эффективных методов лечения, в корне изменивших представление о прогнозе при данной патологии. Учение об ABC динамично развивается, и хотя «классические» ABC встречаются не так часто, список заболеваний, относящихся к аутовоспалительным, постоянно расширяется. Исключительное значение имеет формирование представления (концепции) о группе ИЛ 1-зависимых заболеваний, к которым наряду с «классическими» ABC могут быть отнесены и системный вариант ЮА, и такое частое ревматическое заболевание, как подагра [74–76]. Эта концепция позволит более целенаправленно использовать ГИБП у пациентов с ABC.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biol Ateneo Parmense* 2004;75:92–9.
2. Simon A., van der Meer J.W.S. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary inflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:86–98.
3. Reimann H.A. Periodic disease A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *JAMA* 1948;136:239–44.
4. International FMF Consortium. Ancient missense mutation in a new member of the RoReT gene family are likely to cause Familial Mediterranean Fever. *Cell* 1997;90:797–807.
5. French FMF Consortium. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever. *J Nat Genet* 1997;17:25–31.
6. Ozen S., Frenkel J., Ruperto N. et al. The Eurofever Project: towards better care for autoinflammatory disease. *Eur J Pediatr* 2011;170:445–52.
7. Sarraustede de Mauntiere C., Terriere S., Pugnere D. et al. INFEVERS: the Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. *Nucleic Acid Research* 2003;31:282–5.
8. Masters S.L., Simon A., Aksetjevich I. et al. Horror Autoinflammatory: The Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Disease. *Ann Rev Immunol* 2009;27:621–68.
9. Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С., Мовси-сян Г.Р. и др. Аутовоспалительные заболевания – современный взгляд на проблему. *Науч-практ ревматол* 2009;1:63–75.
10. Kuijk L.M., Hoffman H.L., Neven B. et al. Episodic Autoinflammatory Disorders in Children. In: *Handbook of Systemic Autoimmune Disease*. V. 6 *Pediatrics in Systemic Autoimmune Disease*. Ed. R. Cimas, Lehman T. Elsevier, 2008;119–35.
11. Drenth G., van der Meer G.W. Hereditary Periodic fever. *New Engl J Med* 2001;345(24):1748–57.
12. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr* 2003;162:449–54.
13. Амрян Г.Г. Периодическая болезнь у детей: клинико-генетические аспекты и современный подход к лечению. Автореф.

- дисс. ... докт. мед. наук. Ереванский гос. мед. университет им. М. Гераци. Ереван, 2010.
14. Арутюнян В.М., Акопян Г.С. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). М.: МИА, 2000.
 15. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology* 2004;43:410–5.
 16. Drenth G.P., van der Meer G.W. Periodic fever enters the era of molecular diagnosis. *Br Med J* 2000;320:1091–2.
 17. Lidar M., Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Netherlands J Med* 2007;65:318–24.
 18. Livneh A., Langevitz P., Zemer D. et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthr Rheum* 1997;40:1879–85.
 19. Kalinich T., Haffer D., Niehues T. et al. Colchicine Use in Children and Adolescents With Familial Mediterranean Fever: Literature Review and Consensus Statement. *Pediatrics* 2007;119:474–83.
 20. Ureten K., Calguneri M., Mesut Onat A. et al. Interferon alfa in protracted arthritis of familial Mediterranean fever: a robust alternative for synovectomy. *Ann Rheum Dis* 2004;64:1527.
 21. Frenkel J., Kuijk L., Hofhuis W. et al. Anakinra in colchicine resistant Familial Mediterranean Fever. In: 14th European Paediatric Rheumatology Congress. Sept. 5–9, 2007. Istanbul/Turkey. Abstract book; 252.
 22. Metyas S., Arkfeld D.G., Forrester D.M. et al. Infliximab treatment of Familial Mediterranean Fever and its effect to secondary AA amyloidosis. *J Clin Rheum* 2004;10:134–7.
 23. Yuksel S., Yalcinkaya F., Acar B. et al. Clinical improvement with infliximab in a child with amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology* 2006;45:1307–8.
 24. Shinkai K., McCalmont T.H., Leslie K.S. Cryopyrin-associated periodic syndrome and autoinflammation. *Clin Exp Dermat* 2007;33:1–9.
 25. Manji G.A., Wang L., Geddes B.J. et al. PYPAF1, a PYRYN-containing Apaf-like protein that assembles with ASC and regulated activation of NF-kappaB. *J Biol Chem* 2002;277:11570–5.
 26. Toplak N., Frenkel J., Ozen S. An Internatoinal registry on Autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis* 2012 doi:10.1136.
 27. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Янушкевич Т.Н. и др. АА-амилоидоз при синдроме Макла–Уэллса. *Тер арх* 2002;(6):62–72.
 28. Jeru I., Duquensnoy P., Fernandes-Alnemri T. et al. Mutation in NALP12 cause hereditary periodic fever syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:1614–9.
 29. Kile R.L., Rusk H.A. A case of cold urticaria with unusual family history. *JAMA* 1940;114:1067–8.
 30. Hoffman H.M., Mueller J.L. Broide D.H. et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein caused familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle–Wells syndrome. *Nat Genet* 2001;29:301–5.
 31. Barron K., Athreya B., Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases in: *Textbook of pediatric rheumatology*. Ed. Cassidy J.T. et al. 6th ed. Elsevier Saunders, 2011;642–60.
 32. Muckle T.J., Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med* 1962;31:235–48.
 33. Dode C., Le Du N., Cuisset L. et al. New mutations of CIAS that are responsible for Muckle–Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndrome. *Am J Hum Gen* 2002;70:1498–506.
 34. Hawkins P.L., Lachmann H.J., Aganna E. et al. Spectrum of Clinical Features in Muckle–Wells Syndrome and Response to Anakinra. *Arthr Rheum* 2004;50:607–12.
 35. Lorber J. Syndrome for diagnosis: dwarfing, persistently open fontanelle; recurrent meningitis; recurrent subdural effusions with temporary alternate-sided hemiplegia; high-tone deafness; visual defect with pseudopapilloedema; slowing intellectual development; recurrent acute polyarthritis; erythema marginatum, splenomegaly and iron-resistant hypochromic anaemia. *Proc R Soc Med* 1973;66(11):1070–1.
 36. Prieur A.-M., Griscelli G. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions and mental retardation. *J Pediatr* 1981;99:79–83.
 37. Feldmann J., Prieur A.-M., Quartier P. et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Gen* 2002;71:198–203.
 38. Prier A.M., Griscelli G., Lampert F. et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome, a specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumat* 1987;66(Suppl.):57–68.
 39. Hassink S.G., Goldsmith D.P. Neonatal onset multisystem inflammatory disease. *Arthr Rheum* 1983;26:668–73.
 40. Lovell D.J., Bowyer S.L., Solinger A.M. Interleukine-1 Blockade by Anakinra Improves Clinical Symptoms in Patients With Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease. *Arthr Rheum* 2005;52:1283–6.
 41. Goldbach-Mansky R., Daily N.J., Canna S.W. et al. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease Responsive to Interleukine-1 Inhibition. *New Engl J Med* 2006;355:581–92.
 42. Kuemmerle-Deschner G.B., Fizaribaclic N. Muckle–Wells syndrome Effective treatment with Anakinra. *Arthr Rheum* 2007;56:9(Suppl.):290.
 43. Goldbach-Mansky R., Shroff S.D., Wilson M. et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthr Rheum* 2008;58(8):2432–42.
 44. Hoffman H.M., Throne M.L., Amar N.J. et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthr Rheum* 2008;58(8):2443–52.
 45. Lachmann H., Kone-Paut I., Kuemmerle-Deschner G.B. et al. for the Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:2416–25.
 46. Aksentjevich I., Master S.L., Ferguson P.D. et al. An autoinflammatory disease with Deficiency of the Interleukin-1-Receptor Antagonist. *N Engl J Med* 2009;360:2426–37.
 47. Goldbach-Mansky R., Kastner D.L. Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implication for common illnesses. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1141–51.
 48. Van der Meer J.W.H., Vossen J.M., Radl J. et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984;1:1087–90.
 49. Drenth J.P., Guisset L., Grateau G. et al. Mutation in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999;22:178–81.
 50. Klasek I.S., Goertz J.H.C., van de Wiel G.A.S et al. Hyperimmunoglobulin A in the Hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Clinical and Diagnostic Lab Imm* 2001;8:58–61.
 51. Drenth J.P., Powell R.J., Brown N.S. et al. Interferon-gamma and urine neopterin attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Eur J Clin Invest* 1995;25:683–6.
 52. Simon A., Drewe E., van der Meer J.W.M. Simvastatin Treatment for Inflammatory Attacks of the Hyperimmunoglobulinemia D and Periodic Fever Syndrome. Simvastatin Treatment for Inflammatory Attacks of the Hyperimmunoglobulinemia D and Periodic Fever Syndrome. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2004;75:476–83.
 53. Bodar E.J., van der Hilst J.C., Drenth J.P. et al. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-Ig D syndrome: introduction a vaccination provocation model. *Neth J Med* 2005;63:260–4.
 54. Takada K., Aksentjevich G., Mahadevan V. et al. Favorable preliminary experience with Etanercept in two patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome and periodic fever syndrome. *Arthr Rheum*

- 2003;48:2645–51.
55. Nevyjel M., Pontillo A., Calligaris L. et al. Diagnostics and Therapeutic Insights in a Severe Case of Mevalonate Kinase Deficiency. *Pediatrics* 2007;119:523–7.
56. Marshall G.S., Edwards K.M., Butler J. et al. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110:43–6.
57. Willamson L.M., Hull K.M., Mehta R. et al. Familial Hibernian fever. *Q J Med* 1982;51:469–80.
58. Stjernberg-Salmela S., Ranki A., Karenko et al. The genetic background of Tumor Necrosis Factor-associated periodic syndrome and other systemic autoinflammatory disorders. *Scand J Rheum* 2004;33:133–9.
59. Drewe E., Huggis M.L., Morgan A.G. et al. Treatment of renal amyloidosis with etanercept in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Rheumatology* 2004;43:1405–14.
60. Arostegui J.I., Solis P., Aldea A. et al. Etanercept plus colchicines treatment in a child with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome abolished auto-inflammatory episodes without normalising the subclinical acute phase response. *Eur J Pediatr* 2005;164:13–6.
61. Stojanov S., Hoffman F., Kery A. et al. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggest continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:90–7.
62. Feder H.M., Bialecki C.A. Periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Ped Infect Dis J* 1989;8:186–7.
63. Padeh S., Breznjak N., Zemer D. et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999;135:98–101.
64. Giedeon A., Holthusen W., Masel L.F. et al. Subacute and chronic symmetrical osteomyelitis. *Ann Radiol* 1972;15:329–42.
65. Gustavson K.H., Willbrand H.F. Symmetric osteomyelitis. *Acta Radiol* 1974;15:551–7.
66. Bjorksten B., Gustavson K.H., Eriksson B. et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and pustulosis palmoplantaris. *J Pediatr* 1978; 93:227–31.
67. Girschick H.J., Raab P., Surbaum S. et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis* 2005;64:279–85.
68. Vittecoq O., Ait Said L., Michot C. et al. Evolution of recurrent multifocal osteitis toward spondyloarthropathy over long term. *Arth Rheum* 2000;43:109–19.
69. Miettinen P.M., Wei X., Kaura D. et al. Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatr Rheum Online J* 2009;7:2.
70. Wise C.A., Gillum J.D., Seidman C.E. Mutation in CD2BP discript binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002;11:961–9.
71. Yeon H.B., Lindor N.M., Seidman J.G. et al. C.E. Pyogen arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome maps to chromosome 15q. *Am J Hum Gen* 2000;66:1443–8.
72. Dierselhuys M.P., Frenkel J., Wulffraat N.M. et al. Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome. *Rheumatology* 2005;44:406–8.
73. Cortis E., De Benedetty F., Insalaco A. Abnormal production of tumor necrosis (TNF) alfa and clinical efficacy of the TNF inhibitor etanercept in patient with PAPA syndrome. *J Pediatrics* 2004;145:851–5.
74. Pascual V., Allantaz F., Arce E. et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *The J Exp Med* 2005;201(9):1479–86.
75. Drenth J.P.H., van der Meer W.M. The Inflammasome- A Linebacker of Innate Defense. *N Engl J Med* 2006;355:730–2.
76. Masters S.L., Simon A., Aksentjevich I. et al. Horror Autoinflammaticus: The Molecular Pathophysiology of Autoinflammation Disease. *Ann Rev Immunol* 2009;27:621–68.

Хондропротекторы в лечении остеоартроза

Е.В. Лыгина

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ

Контакты: Елена Владимировна Лыгина lygina_ev@mail.ru

Contact: Elena Vladimirovna Lygina lygina_ev@mail.ru

Среди всех суставных заболеваний наибольшее медико-социальное значение имеет остеоартроз (ОА), несмотря на определенный прогресс в его диагностике и лечении. ОА — это гетерогенная группа заболеваний с различной этиологией, но близкими биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондрального участка кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, периапартулярных мышц. С современных позиций ОА рассматривают как системное заболевание, при котором в патологический процесс вовлекаются все ткани сустава как единого целостного органа [1, 2]. Распространенность ОА зависит от локализации, возраста, пола, этнических особенностей. Истинную распространенность ОА трудно оценить, так как обычно при этом заболевании не наблюдается параллелизма между клиническими, морфологическими, рентгенологическими

и артроскопическими данными. Заболеваемость ОА составляет 8,2 на 100 тыс. населения, им страдает 20% населения земного шара [3]. По данным Минздравсоцразвития РФ, с 2000 по 2009 г. число больных ОА увеличилось более чем в 2 раза и распространенность ОА (на 100 тыс. населения) возросла за 10 лет на 51,1%. В США до 70% населения в возрасте старше 65 лет имеют рентгенологические признаки заболевания [4]. В возрасте 60 лет и старше клинические проявления ОА определяются у 9,6% мужчин и 18% женщин [5]. ОА непосредственно не влияет на жизненный прогноз, но является одной из основных причин временной (60%) и стойкой (11,5%) потери трудоспособности, уступая в этом отношении только ИБС [6]. По данным ВОЗ, только ОА коленных суставов находится на 4-м месте среди основных причин нетрудоспособности у женщин и на 8-м у мужчин.

Рассматривая вопросы терапии ОА, следует понять, какие дегенеративно-деструктивные процессы развиваются в