

# Лепра и ревматоидный артрит с узелками. «Две стороны медали» системного гранулематозного воспаления

К.М.Н. М.В. Головизнин<sup>1</sup>, К.М.Н. Ю.Р. Булдакова<sup>1</sup>, Д.М.Н. В.Т. Тимофеев<sup>2</sup>, Н.С. Лахонина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** роль инфекции в патогенезе ревматоидного артрита (РА) может быть косвенно подтверждена наличием при РА Т-клонов, тропных к микобактериальным антигенам. С другой стороны, ряд системных проявлений РА сближает его клиническую картину с системными микобактериозами, в первую очередь с лепрой.

**Цель:** изучение по данным литературы и собственных наблюдений ревматологических проявлений у больных лепрой, а также изучение соотношения экстраартикулярных проявлений (ЭП) при двух разных вариантах течения РА: РА с наличием ревматоидных узелков (РУ) и РА без таковых.

**Материал и методы:** нами было проведено наблюдение больных лепрой с ревматоидоподобными поражениями кожи, костей и суставов, изучены особенности сочетаемости системных проявлений двух вариантов РА: с наличием РУ и без таковых и проанализирован CD-фенотип этих пациентов.

**Результаты:** при РА без РУ выявлено повышение маркеров клеточной активации (HLA-DR, CD38), тогда как при РА с наличием РУ отмечалось снижение уровня клеток CD3+, коррелировавшее с количеством РУ. При РА без РУ больше отмечались системные проявления общевоспалительного характера, тогда как при РА с наличием РУ – «иммунные» проявления (лимфаденопатия, синдром Шегрена, полиневрит, иридоциклит, узловатая эритема).

**Заключение:** сходные с РА системные проявления (иридоциклит, полиневрит, кожный васкулит) типичны и для больных лепрой, так же как и иммунокомплексный синовит, приводящий к ревматоидоподобному типу деформации кистей рук. Возможно, клеточные реакции, обусловленные гиперактивностью Th17 и энергией других Т-клеточных популяций, играют роль в сходных патогенетических процессах, имеющих место при РА и при лепре.

**Ключевые слова:** лепра, ревматоидный артрит, гранулема, ревматоидные узелки, генно-инженерные биологические препараты, интерлейкин 17.

**Для цитирования:** Головизнин М.В., Булдакова Ю.Р., Тимофеев В.Т., Лахонина Н.С. Лепра и ревматоидный артрит с узелками. «Две стороны медали» системного гранулематозного воспаления // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 1. С. 16–21.

## ABSTRACT

**Leprosy and Rheumatoid arthritis with nodules. Two «sides of the medal» of systemic granulomatous inflammation**

Goloviznin M.V.<sup>1</sup>, Buldakova Yu.R.<sup>1</sup>, Timofeev V.T.<sup>2</sup>, Lakhonina N.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow State Medical and Stomatological University named after A.I. Evdokimov

<sup>2</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

**Introduction:** the role of infection in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) can be indirectly confirmed by the presence of T-clones tropic to mycobacterial antigens. On the other hand, a number of systemic manifestations of RA brings his clinical picture closer to systemic mycobacteriosis, primarily leprosy.

**Aim:** to study the rheumatological manifestations in leprosy patients according to the literature and their own observations, as well as to study the relationship between extraarticular manifestations (EM) in two different variants of the RA: RA with and without nodules (RAwN).

**Patients and methods:** we observed leprosy patients with rheumatoid-like lesions of the skin, bones and joints, studied the compatibility of the systemic manifestations of two variants of RA: with and without nodules, and analyzed the CD phenotype of these patients.

**Results:** in RAwN, an increase in the markers of cellular activation (HLA-DR, CD38) was detected, whereas in RA patients with «nodular» variant (NVRA), there was a decrease in the level of CD3+ cells, correlated with the amount of rheumatoid nodules (RN). In RAwN, systemic manifestations of a general inflammatory nature were more often observed, whereas in NVRA - «immune» manifestations (lymphadenopathy, Sjogren's syndrome, polyneuritis, iridocyclitis, erythema nodosum).

**Conclusion:** systemic manifestations similar to RA (iridocyclitis, polyneuritis, cutaneous vasculitis) are typical for leprosy patients, as well as immunocomplex synovitis, which leads to a rheumatoid-like type of deformity of the hands. Perhaps the cellular responses due to the hyperactivity of Th17 and the energy of other T-cell populations play a role in similar pathogenetic processes that occur in RA and in leprosy.

**Key words:** leprosy, rheumatoid arthritis, granuloma, rheumatoid nodules, genetically engineered biological preparations, interleukin 17.

**For citation:** Goloviznin M.V., Buldakova Yu.R., Timofeev V.T., Lakhonina N.S. Leprosy and Rheumatoid arthritis with nodules. Two «sides of the medal» of systemic granulomatous inflammation // RМJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 1. P. 16–21.

## Введение

Вопрос о сочетании/взаимовлиянии ревматоидного артрита (РА) и системных микобактериозов, в первую очередь туберкулезной инфекции, истоки которого можно проследить с середины прошлого века, был актуализирован в последние годы в связи с наступлением «эры биологической терапии». Как оказалось, одним из распространенных осложнений терапии РА генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) являются различные формы легочного и внелегочного туберкулеза. Вышеуказанный факт стимулировал ряд исследований по данной проблематике, выводы которых свидетельствуют, что:

– риск туберкулезной инфекции у больных РА, даже не получавших ГИБП, в несколько раз выше, чем в общей популяции [1];

– результаты туберкулиновых проб, в первую очередь реакции Манту, при РА существенно варьируют.

По данным ряда исследователей, до 69,5% больных РА в исследуемых выборках имеют «туберкулиновую анергию», когда размер папулы в реакции Манту не достигает 5 мм, что резко снижает ее значимость в диагностике латентных форм туберкулеза при РА. Одним, но не единственным из объяснений туберкулиновой анергии у больных РА является иммунодепрессия из-за длительного приема стероидов и иммунодепрессантов [2]. На наш взгляд, причины «неточности» на белки микобактерий могут лежать глубже – в плоскости этиопатогенеза ревматических болезней. Этиология РА до сих пор неизвестна; несмотря на бурный прогресс наших знаний о цитокинах и аутоиммунитете, остается немало вопросов относительно его патогенеза. В последние годы вновь наметилась тенденция к поиску потенциальных инфекционных возбудителей или триггеров этого заболевания. При РА в суставной полости и синовиальной жидкости обнаруживаются антитела и активированные Т-лимфоцитарные клоны, реагирующие с некоторыми микобактериальными белками без предварительной сенсибилизации [3]. Это позволяет предположить у данных индивидов невыявленный или недооцененный контакт с микобактериями в детстве, на этапе формирования их системы приобретенного иммунитета.

Значительно менее известно, что помимо туберкулеза «сродство» с РА имеет и другая микобактериальная инфекция – лепра (проказы). Интерес к этому, полузабытому в развитых странах мира, заболеванию пробудили недавно опубликованные результаты лечения ГИБП. Как оказалось, антагонисты фактора некроза опухолей (инфликсимаб) способны вызывать у больных РА, псориазом и анкилозирующим спондилитом (АС) развитие вторичной лепрозной инфекции [4] в виде индуративных бляшечных образований на коже, узловатой эритемы и периферического полиневрита с характерными гистопатологическими признаками проказы. Более того, в литературе имеются многочисленные данные о ревматологических проявлениях лепры и выявлении при ней типичных для РА серологических признаков, в частности антицитруллиновых антител. Авторами, в частности, отмечено, что, в отличие от кожных и неврологических проявлений лепры, ревматологические «маски» проказы нередко представляют трудность для дифференциальной диагностики. К таким маскам относятся: лепрозная узловатая эритема, кожный васкулит и полимиозит [5]. В то же время отмечено, что достаточно частым ревматологическим проявлением лепры является симметричный полиартрит мелких суставов, напоминающий РА с типичными лаборатор-

ными признаками (ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ), антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и отсутствием микобактерий в суставной полости и синовии. Ревматологические проявления при лепре подвергаются обратному развитию на фоне этиотропной химиотерапии рифампицином, дапсоном и преднизолоном, а в отношении их патогенеза обсуждается возможность перекрестной реакции между протеогликанами хряща и микобактериальными белками. Следует также отметить, что и при РА, и при лепре поражение различных органов (артрит, иридоциклит, кожный васкулит и пр.) связано с иммунокомплексными реакциями. С другой стороны, одним из центральных морфологических элементов системных микобактериозов является гранулема, образование которой типично и для РА. К диагностическим критериям РА относятся так называемые ревматоидные узелки (РУ), морфологическая картина которых подобна инфекционной гранулеме, с той лишь разницей, что микроорганизмы в РУ не обнаруживаются. С иммунологической точки зрения РА традиционно относят к аутоиммунным болезням, однако аутоиммунитет не исчерпывает всей полиморфности иммунопатогенеза РА, при котором имеют место не только гиперактивность иммунной системы, но и снижение эффекторной функции лимфоцитов, что обуславливает предрасположенность больных РА к интеркуррентным инфекциям. РА с РУ некоторые клиницисты описывают как отдельный вариант течения РА. В то же время вопросы о том, насколько РА с РУ отличается от РА без РУ по тяжести суставного синдрома, экстраартикулярным проявлениям (ЭП), или об иммунопатогенезе остаются предметом дискуссий [6].

**Цели настоящей работы** – изучение по данным литературы и собственных наблюдений ревматологических проявлений у больных лепрой, а также изучение соотношения ЭП при двух различных вариантах течения РА: РА с наличием РУ и РА без таковых.

## Материал и методы

Наблюдение и анализ ревматологических проявлений у больных лепрой были проведены М.В. Головинским в 2009 г. во Всеафриканском центре изучения лепры и туберкулеза (All Africa Leprosy, Tuberculosis and Rehabilitation Training (ALERT) Centre) в Аддис-Абебе (Эфиопия) по рекомендации президента Африканской лиги ревматологических ассоциаций (AFLAR) и с любезного разрешения сотрудников Центра ALERT, предоставивших возможность наблюдения за пациентами и ознакомления с литературой по данному вопросу в библиотеке центра. Клинико-иммунологическое изучение больных РА с наличием РУ проводилось на базе ревматологического отделения ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗ г. Москвы. В динамике авторами было обследовано 120 больных достоверным РА (85 пациентов с наличием РУ и 35 больных без РУ), всем больным выполнено необходимое общеклиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование. У всех пациентов изучалась иммунограмма периферической крови с определением уровня сывороточных иммуноглобулинов (IgG, A, M), титра ревматоидного фактора, фенотипа лимфоцитов периферической крови (ПК) с оценкой дифференцировочных антигенов Т-лимфоцитов CD3, CD4, CD8, определяемых с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент») методом иммунофлуоресценции. Анализ иммунограммы проводился путем подсчета кле-

ток, несущих соответствующий антиген, в процентном и абсолютном значении в сравнении с показателями здоровых доноров.



Рис. 1. Лепра. Сгибательные контрактуры пальцев кисти, мутиляции конечных фаланг, атрофия мышц тенара и гипотенара



Рис. 2. Лепра. Сгибательная контрактура пальцев кисти, амиотрофия тыла кисти



Рис. 3. Лепра, мутиляции пальцев стопы, келлоидные рубцы кожи

### Результаты

В клинике Центра ALERT нам были доступны для наблюдения хронические формы проказы у пациентов, которые, по данным их анамнеза, неоднократно (стационарно и амбулаторно) проходили курсы полихимиотерапии, а некоторые из них постоянно проживают в лепрозории, при котором был основан центр.

«Классическая» лепроматозная форма лепры с «лицом льва», по мнению эфиопских клиницистов, в настоящее время встречается редко, в основном в отдаленных регионах, не охваченных медицинской помощью. Симптом «птичьей лапы», мутиляция дистальных фаланг пальцев кистей и стоп, сходная с таковой при системной склеродермии, – по-видимому, наиболее распространенные костно-суставные проявления проказы (рис. 1). Патогенетически они являются последствием лепрозного полиневрита. Нами также были отмечены гипопигментации, рубцы и истончение кожи «по типу пергамента», трофические язвы, локальная амиотрофия мышц тыла кисти, тенара и гипотенара, кожный васкулит, что также типично и для РА (рис. 2–4). У пациентов мы не увидели описанного в литературе «ревматоидоподобного» поражения кисти. Сотрудники Центра ALERT во время наших дискуссий выражали сомнение в существовании типичной «ульнарной девиации» при проказе, т. к., по их мнению, причиной костно-суставной деструкции при ней является не паннус, а последствия периферического полиневрита конечностей. Вместе с тем в библиотеке Центра в одном из изданий нами обнаружена фотография поражения кистей при лепре, которое



Рис. 4. Лепра. Трофические язвы кожи нижних конечностей



Рис. 5. Лепра. Поражение проксимальных межфаланговых суставов кисти руки

внешне и по рентгенологическим признакам является «ревматоидоподобным» (рис. 5, 6).

В данном случае деформация проксимальных межфаланговых суставов указательного, среднего и безымянного пальцев была вызвана гранулематозным поражением костно-хрящевой ткани, формированием вторичных кист в области этих суставов и неправильно сросшимся патологическим переломом после коллапса кистозной полости, возникшего из-за микротравмы. При недостаточно тщательном осмотре такие рентгенологические признаки могут быть приняты за выраженную узурацию. Также мы считаем интересным привести фотографию дефекта костей носа при прокаже, что может быть расценено как проявление травмы или гранулематоза Вегенера (рис. 7).

У одного из наблюдаемых в клинике пациентов кожные поражения, изначально расцененные как лепрозные, оказались проявлениями пузырчатки (рис. 8).

Тем не менее он продолжает наблюдаться у специалистов центра и при госпитализации может находиться в одной палате вместе с больными лепрой, которые, по мнению медиков, на данной стадии болезни не являются источником распространения инфекции. Те больные проказой, которые вынуждены постоянно находиться в лепрозории, для развития мелкой моторики в пораженных кистях рук заняты работой в швейных и ткацких мастерских, проявляя в работе немалую сноровку. Дети в лепрозории, рожденные от больных проказой, находятся на искусственном вскармливании.

Относительно результатов клинико-иммунологического обследования больных РА с наличием РУ мы считали целесообразным описать внесуставные проявления, в сравнении с больными РА, лишенными РУ. Одновременное сочетание нескольких видов внесуставных проявлений нами отмечено примерно у половины больных РА с наличием РУ (51%). В группе больных РА без РУ таких больных было большинство (более 70%). Данные представлены в таблице 1.

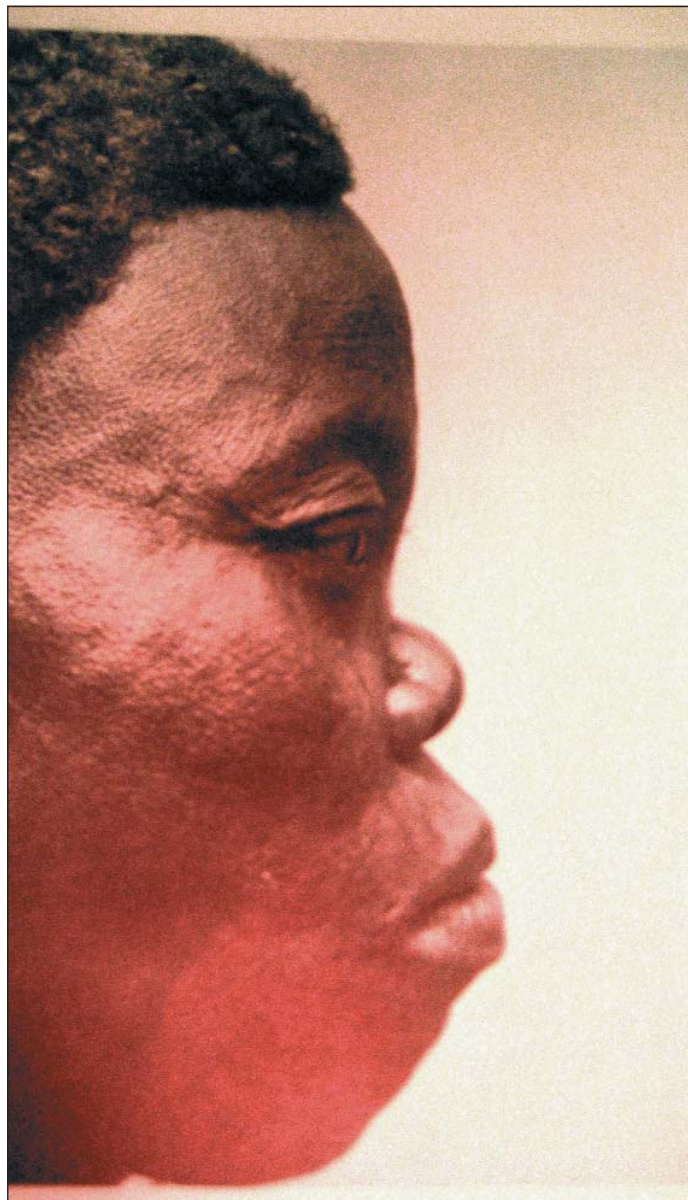


Рис. 7. Лепра. Деструкция костей переносицы



Рис. 6. Лепра. Поражение проксимальных межфаланговых суставов. Рентгенологическая картина



Рис. 8. Пузырчатка, расцененная ранее как кожные проявления лепры

Как видно из таблицы, самым частым системным проявлением в группе РА без РУ, по нашим наблюдениям, была амиотрофия (у 26 из 35 больных (74,2%)), далее по частоте встречаемости следовали анемия (у 24 из 35 больных (68,59%)) и потеря массы тела (у 22 из 35 больных (62,8%)). В группе РА с наличием РУ амиотрофия встречалась в 59 случаях из 85 наблюдений (69,4%), анемия регистрировалась в 45 случаях из 85 (52,9%), потеря массы тела – у 37 из 85 больных (43,5%).

У больных РА с наличием РУ среди внесуставных проявлений выявлены полинейропатия (3), лимфаденопатия (8), узловатая эритема (1), иридоциклит (1), эписклерит (1), кожный васкулит (7), практически не выявлявшиеся в предыдущей группе. Все эти проявления (суммарно 21) связаны с пролиферацией лимфоцитов, аутоиммунными и гранулематозными реакциями. В группе РА без РУ внесуставные проявления подобного рода выявлялись значительно реже (1 случай кожного васкулита и 2 случая синдрома Шегрена). В то же время у больных РА без РУ отмечается преобладание внесуставных проявлений, связанных с неспецифическим воспалением и интоксикацией (лихорадка, анемия, потеря массы тела).

В связи с вышеуказанным нами были проанализированы показатели активности иммунной системы в обеих группах больных. Высокие титры РФ (1:640 и выше) были в большей степени свойственны пациентам с РУ, однако это различие не достигло статистической достоверности. Уровень трех основных классов иммуноглобулинов был достоверно повышен в обеих группах РА по сравнению с контролем. Наиболее высокая степень достоверности была отмечена в группе больных РА без РУ. По уровню IgG получены достоверные отличия между исследуемыми

группами больных РА – достоверно более высокий уровень IgG у больных РА без РУ ( $p \leq 0,05$ ). У больных РА с наличием РУ отмечалось достоверное снижение уровня экспрессии CD3 как по сравнению со здоровыми лицами, так и по сравнению с РА без РУ. У больных РА без РУ уровень экспрессии CD3 сопоставим с таковым в группе контроля. Методом корреляционного анализа нами выявлена обратная зависимость экспрессии CD3 от признака множественности РУ у больных РА. Больший уровень экспрессии CD3 наблюдался при единичных РУ, меньший уровень – при множественных РУ ( $r = -0,029$ ). Абсолютные значения количества клеток CD4+ и CD8+ у больных с РУ были меньше, чем в группе РА без РУ, тогда как процентное содержание CD4+, CD8+ клеток у больных РА с наличием РУ значительно превышало таковое у больных РА без РУ и у здоровых лиц, а также процентное содержание клеток CD3+.

### Заключение

Таким образом, результаты наших наблюдений (при всей их возможной неполноте) согласуются с данными других авторов. Целый ряд кожных и костно-суставных проявлений лепры сходен с таковыми, выявляемыми при РА и других системных ревматических заболеваниях. Хотя мы не наблюдали ревматоидоподобных поражений суставов кистей рук при проказе, имеющиеся в нашем распоряжении данные литературы позволяют говорить о том, что изменения, внешне напоминающие ульнарную девиацию, могут иметь место и при проказе, хотя их патогенез отличается от таковых при РА. Это может представлять трудности дифференциальной диагностики этих двух заболеваний, особенно с учетом того, что титры РФ и АЦЦП при лепре могут быть повышены. Вопреки утверждениям, встречающимся в литературе, проказа не является болезнью, типичной только для тропиков. В Европе она дольше всего сохранялась в Норвегии, где родился, вырос и работал первооткрыватель лепрозной микобактерии А. Хансен, а на территории России очаг этой болезни с незапамятных времен существовал в Якутии. В отличие от микобактерии туберкулеза, которая активно способна развивать резистентность к химиотерапии, *Micobacterium leprae*, по крайней мере на данном этапе ее эволюции, генетически стабильна, и лечение проказы, разработанное во второй половине XX в., продолжает сохранять высокую эффективность. Тем не менее манифестация как туберкулеза, так и лепры у больных, получающих ГИБП, не позволяет снять проблему лепры с повестки дня.

РУ, входящий в группу диагностических критериев РА и первичный морфологический элемент лепрозного воспаления, представляет собой гранулему. Как мы показали выше, разным вариантам течения РА свойственны различные внесуставные проявления: преобладание аутоиммунных и гранулематозных ЭП в группе РА с РУ и выраженность неспецифических общевоспалительных ЭП в группе РА без РУ. Между двумя группами нами были выявлены различия иммунологических показателей. Более низкий уровень IgG у больных РА с наличием РУ, возможно, связан с тем, что в этой группе было большее число пациентов с высокими титрами РФ, который, как известно, является антителом к IgG. У больных РА с РУ нами было выявлено достоверное снижение уровня экспрессии CD3 на лимфоцитах ПК. С учетом того, что между уровнем CD3 и количеством РУ выявлена обратная корреляционная за-

**Таблица 1. Виды внесуставных проявлений у больных РА с наличием РУ и без РУ**

| Внесуставные проявления                        | РА с наличием РУ, n=85 | РА без РУ, n=35 |
|--|------------------------|-----------------|
|  | Всего, %               | Всего, %        |
| Анемия   | 45<br>52,9%            | 24<br>68,5%     |
| Лихорадка                                      | 24<br>28,2%            | 11<br>31,4%     |
| Потеря массы тела                              | 37<br>43,5%            | 22<br>62,8%     |
| Гипотрофия мышц плечевого и/или тазового пояса | 37<br>43,5%            | 25<br>71,4%     |
| Амиотрофия                                     | 59<br>69,4%            | 26<br>74,2%     |
| Лимфаденопатия                                 | 8<br>9,4%              | –               |
| Полинейропатия                                 | 3<br>3,5%              | –               |
| Кожный васкулит                                | 7<br>8,2%              | 1<br>2,8%       |
| Узловатая эритема                              | 1<br>1,2%              | –               |
| Глазные (иридоциклит, эписклерит)              | 2<br>2,4%              | –               |
| Синдром Шегрена                                | –                      | 2<br>5,7%       |
| Синдром Рейно                                  | 1<br>1,2%              | 1<br>2,8%       |
| Асептический некроз головок бедренной кости    | 1<br>1,2%              | 3<br>8,6%       |

висимость (наименьшая экспрессия CD3 определялась у пациентов с множественными РУ), снижение его уровня при РА с РУ вряд ли связано с Т-клеточным иммунодефицитом и, скорее всего, обусловлено функциональными расстройствами: повышенной миграцией клеток CD3+ из ПК в ткани; в частности, в РУ, что, вероятно, приводит к большей частоте аутоиммунных ЭП при РА с РУ. Примечательно, что снижение уровня лимфоцитов периферической крови и их «неотвечаемость» на антигены свойственны системным микобактериозам. Обращает на себя внимание тот факт, что для РА с наличием РУ более характерны полинейропатия, эписклерит, узловатая эритема. Эти ЭП также патогномоничны для лепры [7]. Более того, в крови больных лепрой выявляются повышенные титры ревматоидного фактора и антицитруллиновых антител, хотя и в меньшем количестве случаев, чем у больных РА. Есть данные о дебюте лепры в виде сакроилеита, дерматомиозита, тендосиновита. Вся эта феноменология вряд ли является случайной. Хотя роль микобактерий в патогенезе РА неочевидна, на наш взгляд, пролить свет на проблему патогенетической общности РА и системных микобактериозов может изучение роли специфической субпопуляции Т-лимфоцитов-хелперов – клеток Th17 [8]. Продуцируемый ими интерлейкин 17 и другие цитокины уча-

ствуют и в аутоиммунных реакциях, и в иммунном ответе против высокоорганизованных инфекционных агентов (микобактерий, спирохет, гельминтов). Поликлональные иммунные реакции в противомикобактериальном или противогельминтном иммунном ответе связаны со сложным антигенным составом этих возбудителей. Клетки Th17 в этом случае выполняют роль «тяжелой артиллерии». Хотя в ряде случаев поликлональная иммунная реакция на возбудителя способна перерасти в аутоиммунно-агрессию, как это случается при РА, роль клеток Th17 в противомикробном и противопаразитарном иммунитете нельзя недооценивать. Последнее необходимо иметь в виду в связи с «выходом на арену» биологической терапии – ГИБП, угнетающих функцию Th17 опосредованно: устекинумаба или моноклональных антител к рецептору к интерлейкину 17 (бродалумаб).

*Авторы выражают благодарность сотрудникам Всеафриканского реабилитационного и учебного центра лепры и туберкулеза (Аддис-Абеба, Эфиопия) за возможность наблюдения больных и продуктивные консультации.*

*Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>*

## К проблеме длительной лихорадки при ревматических заболеваниях. Болезнь Стилла у взрослых и криопирин-ассоциированные синдромы

Профессор М.З. Каневская

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

### РЕЗЮМЕ

Лихорадка – одна из наиболее частых причин обращения к врачу. Имеются неинфекционные заболевания, для которых лихорадка – манифестный и яркий симптом. Многие из этих заболеваний относятся к группе редких, орфанных болезней. Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (БСПВ), относится к трудным для диагностики лихорадочным, полисимптомным заболеваниям. Интерес к заболеванию определяется разнообразием, яркостью клинической картины, тяжестью проявлений и неоднозначным прогнозом, а также отсутствием единого взгляда на терапию. В терапии БСПВ помимо нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГК) применяют метотрексат, циклоспорин, Д-пеницилламин, соли золота, азатиоприн, лефлуномид, циклофосфамид. У пациентов, не отвечающих на терапию синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) и ГК, используют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Показан положительный эффект этанерцепта, инфликсимаба, анакинры. До назначения ГК у ряда больных можно добиться моноциклического течения заболевания при применении НПВП и сБПВП, что демонстрирует наш опыт лечения 38 больных. При рефрактерных к терапии формах заболевания возможно применение тоцилизумаба. Лихорадка является манифестным симптомом и для группы врожденных аутовоспалительных синдромов (ABC/HAIDS). Заболевания отнесены к первичным иммунодефицитным состояниям, имеют генетическое происхождение и представлены семейной средиземноморской лихорадкой (FMF), периодическим синдромом, ассоциированным с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), гипер-IgD-синдромом, синдромом Макл – Веллса (MWS) и другими, проявляющимися только в младенческом возрасте. Описаны проявления FMF и TRAPS-синдрома, представлены возможности современной, в т. ч. генно-инженерной терапии, сохраняющей жизнь больных. Представлен клинико-диагностический алгоритм для оценки степени риска развития заболеваний.

**Ключевые слова:** длительная лихорадка, ревматические заболевания, болезнь Стилла у взрослых, криопирин-ассоциированные синдромы, терапия.  
**Для цитирования:** Каневская М.З. К проблеме длительной лихорадки при ревматических заболеваниях. Болезнь Стилла у взрослых и криопирин-ассоциированные синдромы // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 1. С. 21–25.