

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 (БСРВ), 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 БСРВ 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.

ABSTRACT

To the problem of prolonged fever in rheumatic diseases. Adult-onset Still's disease and cryopyrin-associated syndromes

Kanevskaya M.Z.

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Fever is one of the most common causes of applying to the doctor. There are non-infectious diseases, for which fever is a manifest and bright symptom. Many of these diseases belong to the group of rare, orphan diseases. The adult-onset Still's disease is a febrile, polysymptomatic disease difficult for diagnosis. The disease is interesting due to the variety and brightness of the clinical picture, the severity of the manifestations and the ambiguous prognosis, as well as the absence of a common view of the therapy. In addition to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids (GCs), the therapy of the adult-onset Still's disease (AOSD) includes the use of methotrexate, cyclosporine, D-penicillamine, gold salts, azathioprine, leflunomide, cyclophosphamide. In patients who do not respond to the therapy with synthetic basic anti-inflammatory drugs (SBAIDs) and GCs, genetically engineered biological preparations are used. The positive effect of etanercept, infliximab, anakinros is shown. Prior to the appointment of GCs in a number of patients, it is possible to achieve a monocyclic course of the disease with NSAIDs and SBAIDs, which is demonstrated by our experience in treating 38 patients. In therapy refractory forms of the disease the use of tocilizumab is possible. Fever is a manifest symptom for the group of congenital, auto-inflammatory syndromes (ABC / HAIDS). The diseases are classified as primary immunodeficient conditions, they have a genetic origin and are represented by familial Mediterranean fever (FMF), tumor necrosis factor receptor associated syndrome (TRAPS), hyper-IgD syndrome, Muckle-Wells syndrome (MWS), and other diseases revealing only during the period of infancy. The article describes the manifestations of FMF and TRAPS, and presents the possibilities of modern life-saving therapy, including genetic engineering therapy. A clinical-diagnostic algorithm for assessing the degree of risk of disease development is presented.

Key words: long-term fever, rheumatic diseases, adult-onset Still's disease, cryopyrin-associated syndromes, therapy.

For citation: Kanevskaya M.Z. To the problem of prolonged fever in rheumatic diseases. Adult-onset Still's disease and cryopyrin-associated syndromes // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 1. P. 21–25.

Введение

Лихорадка – одна из наиболее частых причин обращения к врачу. Часто она имеет инфекционный генез, однако есть неинфекционные заболевания, для которых лихорадка – манифестный и яркий симптом. Многие из этих заболеваний относятся к группе редких, орфанных болезней. Евросоюз принял следующее определение орфанных болезней: «Орфанное заболевание – это угрожающее жизни и здоровью хроническое заболевание, которое имеет настолько низкую встречаемость, что необходимо применение специальных условий для предотвращения заболеваемости, ранней смертности и повышения качества жизни больных» [1]. В настоящее время не существует единого, широко принимаемого определения орфанных заболеваний. Нет какого-то единого уровня распространенности заболеваний в популяции, при котором его начинают считать редким. Организация EURORDUS выделяет до 7 тыс. орфанных заболеваний. Совокупно такими болезнями страдают от 6 до 8% жителей Земли, 65% случаев приводят к инвалидности, а список этих заболеваний постоянно увеличивается [1].

Болезнь Стилла у взрослых

Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (БСРВ), была описана Байетерсом в 1971 г. [2]. Автор описал 14 взрослых с симптомами артрита и системными проявлениями, идентичными системной форме ювенильного ревматоидного артрита (БСРВ). В 1987 г. была описана наибольшая группа из 228 больных [3]. БСРВ относится к группе орфанных заболеваний.

И хотя впервые признаки БСРВ были описаны в 1987 г. как проявления ревматоидного артрита [4], интерес к этому заболеванию не ослабевает. Множество публикаций появилось в 2010–2017 гг. БСРВ – редкое заболевание, его распространенность – от 1,5 случая на 100 тыс. до 1,5 случая на 1 млн взрослых [5, 6]. Женщины болеют так же часто, как мужчины, или несколько чаще (60:40) [7]. БСРВ развивается в любом возрасте, в т. ч. и у пожилых [8, 9]. Причины болезни неизвестны. Интерес к заболеванию определяется разнообразием, яркостью клинической кар-

тины, тяжестью проявлений и неоднозначным прогнозом, а также, по-видимому, отсутствием единого взгляда на терапию БСРВ.

Патогенез БСРВ обсуждается, хотя показано нарушение регуляции Т-клеток – преобладание ответа Т-хелперов (Th1 над Th2). Цитокины типа Th1, такие как фактор некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкины (ИЛ) -6, -8, -18 преобладают в периферической крови и в образцах тканей больных с активным нелеченным заболеванием [10]. Показана корреляция между концентрацией интерлейкина (ИЛ) -6 и ИЛ-18, клинической активностью и уровнем С-реактивного белка (СРБ) [11]. Обсуждается ключевая роль в развитии воспаления ИЛ-18, индуцирующего ИЛ-8, ФНО α . Кроме того, с ИЛ-18 могут быть связаны гепатотоксические проявления БСРВ [12]. ИЛ-1 отводят важную роль в проявлениях болезни, нарастании количества нейтрофилов в периферической крови, индукции лихорадки и регуляции уровня ферритина [13]. Роль вовлечения В-клеток в патогенез БСРВ подтверждается гистологическими и иммуногистохимическими результатами исследования биоптатов лимфатических узлов. Установлено, что помимо продукции антител В-клетки действуют как антиген-презентирующие клетки, активируя Т-клетки. Недавно им ста-

Таблица 1. Клинические варианты БСРВ

Клинический вариант БСРВ	Симптомы	Прогноз
Самоограничивающаяся/моноциклическая [9]	Лихорадка, сыпь, органомегалия, серозиты	Большинство больных достигают ремиссии в течение 1 года. Прогноз благоприятный
Прерывистая/полициклическая [15]	Возвратная лихорадка с суставным синдромом или без него	Полная ремиссия между эпизодами, которые имеют тенденцию к урежению и меньшей выраженности, чем начальные
Хроническая суставная [9]	Преимущественно суставные симптомы	Может наблюдаться деструкция суставов, необходимо хирургическое вмешательство. Прогноз неблагоприятный

ли отводить роль в регуляции синтеза провоспалительных цитокинов [14].

Диагностика БСРВ вызывает существенные трудности ввиду разнообразия симптоматики. Описывают пациентов либо ретроспективно, либо наряду с пациентами, которые наблюдаются проспективно. Так, J. Pouchot et al. [15] представили пациентов, наблюдавшихся с января 1973 по декабрь 1985 г. Диагноз БСРВ базировался на критериях Кристи (Christy) [16] и Медсгера (Medsger) [17]. Больные должны были иметь высокую лихорадку ($\geq 39^\circ\text{C}$), артралгии или артрит, титр антител к ревматоидному фактору (РФ) не более 1:80 и антинуклеарному фактору (АНА) не более 1:100 и 2 из следующих признаков: лейкоцитоз ($\geq 15\ 000/\text{мм}^3$), преобладающую макулярную или макулопапулярную сыпь, серозит (плеврит или перикардит), гепатомегалию, спленомегалию или генерализованную лимфоаденопатию. У многих пациентов возникает состояние, подобное септическому, но при отрицательных посевах крови и при отсутствии эффективности каких-либо антибиотиков. Необходимо исключение других состояний: вирусных заболеваний, системных ревматических заболеваний (например, дерматомиозит), злокачественных гематологических новообразований. В нашей клинике лечилась пациентка, имевшая на предшествующих этапах госпитализаций 8 различных диагнозов, включая такие экзотические для Москвы, как лихорадка Скалистых гор и лихорадка Q. В настоящее время широко известны диагностические критерии M. Yamaguchi [18] и A.L. Reginato [19]. И, хотя критерии M. Yamaguchi (1992 г.) в настоящее время чаще рекомендуют для диагностики заболевания, представляется большим удобство критериев A.L. Reginato, описывающих клинические проявления заболевания. Диагностические критерии представлены в таблице 1. Фактически диагностические критерии описывают симптомы болезни, не позволяя без исключения альтернативных заболеваний диагностировать БСРВ. Тем не менее следует ориентироваться и на лабораторные признаки: значимое увеличение уровня сывороточного ферритина (>1000 нг/мл), гликоли-

зированной ферритина ($>20\%$ нормальной концентрации) в сочетании с лабораторной активностью, нейтрофильным лейкоцитозом, увеличением уровня АЛТ и АСТ, снижением уровня сывороточного альбумина, умеренной нормохромной анемией, тромбоцитозом.

Различные исследователи [20–25] выделяют следующие варианты течения БСРВ:

- эпизодические системные атаки с артритом или без него;
- эпизодический олигоартикулярный артрит;
- деформирующий хронический артрит, требующий хирургического вмешательства и длительной противовоспалительной терапии.

В настоящее время, кроме того, чаще выделяют три клинических варианта течения БСРВ, каждый из которых наблюдается примерно у 1/3 больных [15, 26, 27]. Клинические варианты течения БСРВ представлены в таблице 1.

Несмотря на такое будто бы весьма благоприятное течение заболевания, в большинстве случаев его при диагностике по-прежнему относят к группе длительных лихорадок неясного происхождения, что, в сущности, и определяет большое число публикаций, появляющихся в разных странах до настоящего времени и определяющих учет таких пациентов в национальных регистрах [7, 15, 28–30].

Для оценки тяжести проявлений заболевания J. Pouchot [15] был предложен индекс (системный счет) от 0 до 12, где за 1 балл принимается одна из манифестаций заболевания: лихорадка, сыпь, плеврит, пневмонит, перикардит, гепатомегалия или повышение печеночных функциональных тестов, спленомегалия, лимфоаденопатия, лейкоцитоз $\geq 15\ 000/\text{мм}^3$, боль в горле, миалгия и боль в животе. В таблице 2 представлена частота проявлений заболевания в группе из 62 больных [9] в сравнении с 221 случаем [2] и нашими данными (38 больных).

Лечение БСРВ длительное время проводилось салицилатами с развитием ремиссии при повышении дозы аспирина до 3,0 г/сут [31]. В последующем использовали индометацин в дозе 100–200 мг/сут [32], применяли появившиеся позже фенпрофен, сулиндак, напроксен, но более половины больных нуждались в присоединении глюкокортикоидов (ГК) для контроля лихорадки, а E.G. Vuywaters рекомендовал их назначение в дозе 1 мг/кг веса [33].

В терапии БСРВ помимо нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ГК применяли базисные противовоспалительные препараты (БПВП): метотрексат, циклоспорин, Д-пеницилламин, соли золота, азатиоприн, лефлуномид [9, 34], циклофосфамид [21]. Согласно современным представлениям, БПВП назначаются при болезни Стилла сразу же при постановке диагноза и одновременно с назначением НПВП в терапевтических дозах (или несколько превышающих терапевтические) для купирования лихорадки, проявлений суставного синдрома и системных проявлений заболевания [34–37]. У пациентов, не отвечающих на терапию синтетическими БПВП (сБПВП) и ГК, используют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Обоснованность их применения определяется возможностью подавления провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1 и -6) [38–41]. Был показан и подтвержден положительный эффект этанерцепта, инфликсимаба, анакинры. Установление факта более высокого уровня ИЛ-6 при БСРВ в сравнении с РА [11] послужило основанием для применения тоцилизумаба при рефрактерных к терапии формах заболевания [42–44]. Применение тоцилизумаба достаточно

Таблица 2. Частота клинических проявлений БСРВ в различных группах, %

Проявления	62 больных [9]		221 больной [2]		38 больных (%)
Женщины	28	45%	117	53%	48
Возраст дебюта 16–35 лет	50	81	128	75	79
Артралгии	62	100	220	100	100
Артрит	58	94	191	94	90
Лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$ $\geq 39,5^\circ\text{C}$	62	100	196	96	100
	54	87	–	–	50
Снижение веса $\geq 10\%$	41/54	76	49	36	92
Сыпь без зуда	54	87	194	89	80
Боль в горле	57	92	107	56	67
Миалгия	52	84	–	–	56
Лимфоаденопатия	46	74	121	60	78
Гепатомегалия	27	44	81	41	56
Спленомегалия	34	55	104	51	50
Плеврит	33	53	46	23	39
Перикардит	23	37	52	27	25
Пневмонит	17	27	21	12	20
Боль в животе	30	48	21	12	25

быстро реализует клинический и лабораторный эффект в течение 1 нед. после первой инфузии [43].

Несмотря на прогресс медицины, знание о клинических проявлениях БСРВ и появление большого арсенала лекарственных средств, терапия заболевания остается сложной задачей. Появились сообщения об успешном применении при БСРВ абатацепта у больных, не отвечавших на лечение БПВП, ингибиторами ФНО и анакинрой [45]. Этот факт указывает на важную роль активации Т-клеток в рефрактерных случаях и на возможное наличие нескольких субтипов болезни, с чем связано большое разнообразие ее клинических вариантов.

БСРВ описана более 45 лет назад, однако во многих случаях и сегодня возникают диагностические трудности при наблюдении больных с лихорадкой неясного генеза.

Наш собственный опыт позволяет обсуждать более существенную роль НПВП в лечении болезни при использовании их в терапевтических (или при переносимости – в превышающих таковые) дозах, в сочетании с БПВП у пациентов, ранее не получавших ГК. У большинства таких больных, имевших к моменту постановки диагноза высокий индекс Rouchot, удалось достигнуть стойкой ремиссии.

Врожденные аутовоспалительные синдромы

Лихорадка является манифестным симптомом и для группы врожденных аутовоспалительных синдромов (Human Autoinflammatory Disease (ABC/HAIDS)), течение которых характеризуется периодической лихорадкой в сочетании с симптомами системного воспаления. Эти заболевания отнесены к первичным иммунодефицитным состояниям, имеют генетическое происхождение и при отсутствии признаков аутоиммунной агрессии (отсутствуют аутоантитела, аутореактивные Т-лимфоциты, пирогены) проявляются в т. ч. лихорадкой. К группе аутовоспалительных заболеваний относятся семейная средиземноморская лихорадка (FMF), периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), гипер-IgD-синдром, синдром Макл – Веллса (MWS) и др., проявляющиеся только в младенческом возрасте. В нашей стране заслуга в описании аутовоспалительных, криопирин-ассоциированных заболеваний у детей принадлежит Н.Н. Кузьминой и ее сотрудникам [46–48]. Среди названных заболеваний присутствуют состояния, симптомы которых либо развиваются впервые, либо выявляются у взрослых. К врожденным периодическим лихорадочным синдромам относятся: семейная средиземноморская лихорадка, гипергаммаглобулиемия D и периодический лихорадочный синдром, а также TRAPS-синдром. Ведущий признак заболеваний – лихорадочный синдром, требующий исключения на этапе верификации диагноза инфекционных, гематоонкологических, ревматических и других заболеваний. При ABC развиваются мышечно-артикулярные проявления, разнообразные сыпи, воспаление серозных оболочек, отмечаются высокие лабораторные показатели активности воспаления (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитоз, фибриноген, сывороточный амилоид А), амилоидоз, отсутствуют антитела или активируются аутоантиспецифические клетки [46]. Основным медиатором воспаления является интерлейкин-1.

Периодическая болезнь (FMF) – самое распространенное заболевание из числа аутовоспалительных синдромов, известно с давних времен. Это первое аутовоспалительное заболевание, для которого был доказан молекулярно-гене-

тический дефект – мутация в гене пирина (MEFV) [47]. FMF длительно считалась классическим менделевским заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования. В настоящее время обнаружено более 50 мутаций в гене пирина, наиболее распространенными из которых являются M694V, V726A, несколько реже – M6801 [49, 50]. Частота встречаемости FMF 1:1000 – 1:100000. Встречается в определенных этнических группах, относящихся к народам Средиземноморского бассейна (евреи-сефарды, армяне, северные африканцы, турки, арабы), но можно найти описание случаев заболевания у евреев-ашкенази, греков, русских, болгар, итальянцев. Дебют заболевания у 75–89% относится к возрасту менее 20 лет [51, 52].

Основные клинические проявления периодической болезни (FMF) включают:

- эпизоды лихорадки до 40 °С и выше продолжительностью 6–90 ч с выраженным ухудшением самочувствия;
- интервал между атаками – 3–4 нед.;
- асептический перитонит – острая абдоминальная боль (82–98%);
- плеврит – острая боль в грудной клетке (30%);
- перикардит (<1%);
- артрит – чаще моноартрит коленного сустава со значительным выпотом (75%);
- рожеподобная сыпь на голенях и стопах или геморрагические высыпания;
- отек и болезненность мошонки у молодых мужчин.

Возможно развитие гепатоспленомегалии, затяжной фебрильной миалгии, различных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, разнообразных неврологических и психоневрологических проявлений. Из редких проявлений описаны орхит, серозный менингит. У женщин приступы заболевания чаще развиваются во время месячных. Во время атаки заболевания отмечаются повышение СОЭ, СРБ, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение уровня фибриногена, сывороточного амилоида А (SAA), гипергаммаглобулинемия, отсутствие антител. Повышение этих показателей у 2/3 пациентов наблюдается и вне атак [51–53]. Основным осложнением является АА-амилоидоз с преимущественным поражением почек, но возможно развитие амилоидоза желудочно-кишечного тракта, печени, селезенки, очень редко – сердца, щитовидной железы, яичек. Другим осложнением является спаечная болезнь [51].

Таблица 3. Диагностический алгоритм при наличии периодической лихорадки (60)

Признак	Код
Боль в животе	Никогда – 0 Иногда или часто Всегда – 3
Афтозное поражение	Никогда – 0 Иногда или часто Всегда – 3
Боль в грудной клетке	Нет – 0 Есть – 1
Диарея	Никогда – 0 Иногда или часто Всегда – 3
Семейный анамнез	Нет – 0 Есть – 1

Высоким риском для наличия заболевания считается счет >1,32, низким – <1,32.

Диагноз ставится на основании сочетания периодически повторяющихся, как правило, через определенные промежутки времени лихорадочных эпизодов продолжительностью до 3 сут с различными болевыми синдромами у пациента характерной этнической принадлежности. Для диагностики используются критерии Тель – Хашомера в популяциях с высокой частотой встречаемости заболевания и молекулярно-генетическое типирование характерных мутаций гена MEFV.

Основой лечения, изменившего прогноз больных FMF, является колхицин в дозе максимально 2 мг/сут. В качестве симптоматической терапии во время атак используют НПВП [52]. У колхицин-резистентных больных для лечения назначают терапию ГИБП, блокирующими функции IL-1 (анакинра), и TNF- α (инфликсимаб).

Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора TNF (TNF-receptor-associated syndrome (TRAPS)) описан в 1982 г. на примере большой ирландской семьи [54]. В настоящее время известно, что этот синдром распространен повсеместно. Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, связанный с мутацией гена TNFRSEF1A, расположенного на коротком плече 12-й пары хромосом, кодирующего рецептор ФНО I типа (55 кДа) для TNF [55]. Атаки при этом заболевании обусловлены значительным снижением уровня растворимой фракции ФНО1, играющей роль ловушки для ФНО.

Дебют заболевания приходится на возраст 2 нед. – 53 года (в среднем – 3 года). Продолжительность атаки – 5–6 нед., случаи коротких интервалов – 2–3 дня (в среднем – 21 день), хотя возможны вариации в широких пределах. Стресс, повышенное физическое или эмоциональное напряжение часто являются провоцирующими факторами активации.

Клинические проявления TRAPS включают:

- Эпизоды фебрильной лихорадки продолжительностью 1–4 нед., 2–3 эпизода в год.
- Интенсивные миалгии, болезненность мышц при пальпации (почти 100%).
- Болезненные высыпания на туловище и конечностях с тенденцией к дистальной миграции (>60%). Сыпь представлена эритемой и отечными бляшками.
- Интенсивную абдоминальную боль, напоминающую «острый живот», иногда как основание для лапаротомии. Может сопровождаться запором или диареей, тошнотой, рвотой.
- Конъюнктивит, сопровождающийся сильной болью, односторонний периорбитальный отек, возникающий во время приступа, редко – увеит, ирит.
- Боль в груди (50%), асептический плеврит. Плеврит более специфичен, чем перитонит.
- Артралгии в крупных суставах, редко – артрит (асимметричный моноолигоартрит крупных суставов), тендиниты (крайне редко).
- Боль в области мошонки.
- Головную боль.

Лабораторные признаки включают повышение СОЭ, повышение уровня СРБ, фибриногена во время приступа. Вне приступа, как правило, анализы в норме, хотя у части пациентов возможно наличие повышенных острофазовых показателей. Характерны нейтрофильный лейкоцитоз, гипохромная анемия, сидеропения, гипергаммаглобулинемия А, М, G. Возможны редуцированные формы практически без лихорадки. Следует обращать внимание на семейный анамнез, наличие амилоидоза.

Так как лихорадка может быть единственным признаком заболевания, обязательно молекулярно-генетическое подтверждение. Самое грозное осложнение TRAPS – развитие АА-амилоидоза (25%), что приводит к почечной или печеночной недостаточности и гибели пациентов [56]. У больных повышаются СОЭ, СРБ, фибриноген, ферритин, развиваются нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, анемия. Типичным лабораторным симптомом является снижение уровней ррФНО 55 кДа ниже 1 нг/мл.

Приступы купируют ГК в высоких дозах (более 20 мг/сут), возможна вторичная неэффективность ГК, требующая эскалации дозы. В легких случаях могут быть эффективны НПВП. Применение метотрексата, азатиоприна оказалось безрезультатным [55]. Появляются сообщения о высокой эффективности ингибитора ИЛ-1 анакинры, что является аргументом в пользу роли ИЛ-1 в генезе заболевания [56, 57]. Имеются данные об эффективности анти-TNF – этанерцепта, который быстро обрывает приступ и приводит к длительной ремиссии [58].

M. Gattorno et al. [60] предложили диагностический алгоритм для пациентов с периодической лихорадкой после исключения других ее причин. Клинико-диагностический алгоритм основан на величине счета Гаслини (Gaslini score). Для расчета используют следующую формулу: $0,067 \times \text{возраст в месяцах} + 1,494 \times \text{боль в животе} - 1,504 \times \text{афтозное поражение слизистой оболочки} + 1,958 \times \text{боль в грудной клетке} + 0,901 \times \text{диарея} + 1,503 \times \text{семейный анамнез}$. Используют коды (табл. 3) с обязательным генетическим типированием.

Заключение

Проблема диагностики длительной лихорадки по-прежнему остается сложной. При трудностях в постановке диагноза следует помнить о существовании орфанных заболеваний, имеющих яркие проявления и нередко неблагоприятный прогноз. Современная терапия, в т. ч. ГИБП, помогает полностью устранить проявления заболеваний, ранее считавшихся некурабельными, ведущими к инвалидизации и даже гибели пациентов. Правильная диагностика и выбор адекватной терапии позволят улучшить качество жизни этих пациентов, избежать необоснованного назначения дорогостоящих и инвазивных процедур у многих больных.

Литература

1. Лебедев А.А. Редкие заболевания: проблемы и перспективы их решения // Земский врач. 2011. № 6 (10). С. 5–9 [Lebedev A.A. Redkie zabolevaniya I perspektivu ich resheniya // Zemsky vrach. 2011. № 6 (10). S. 5–9 (in Russian)].
2. Bywaters E.G.L. Still's disease in the adult // Ann Rheum Dis. 1971. Vol. 30. P. 121–133.
3. Ohta A., Yamaguchi M., Nagayochi T. et al. Adult Still's disease: Review of 228 cases from literature // J Rheumatol. 1987. Vol. 14. P. 1139–1146.
4. Bannatyne G.A., Wohlmann A.S. Rheumatoid Arthritis: Its clinical history, ethiology and pathology // Lancet. 1989. Vol. 1. P. 1120–1125.
5. Magadur-Joly G., Billaud E., Barrier J.H. et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France // Ann Rheum Dis. 1995. Vol. 54. P. 587–590.
6. Wakai K., Ohta A., Tamakoshi A. et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease; finding by a nationwide epidemiological survey in Japan // J Epidemiological. 1997. Vol. 7. P. 221–225.
7. Ohta A., Yamaguchi M., Tsunematsu T. et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients // J Rheumatol. 1990. Vol. 17. P. 1058–1063.
8. Wouters J.M., Reekers P., Van de Putte L.B. Adult-onset Still's disease. Disease course and HLA associations // Arthr Rheumat. 1986. Vol. 29. P. 415–418.
9. Wouters J.M., van de Putte L.B. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases // Quart J Med. 1986. Vol. 61. P. 1055–1065.
10. Kontzias A., Efthimiou P. Adult-Onset Still's Disease Pathogenesis, Clinical Manifestations and Therapeutic Advances // Drugs. 2008. Vol. 68. P. 319–337.
11. Hchino T., Ohta A., Yang D. et al. Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease // J Rheumatol. 1998. Vol. 25. P. 396–398.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>