

DOI: 10.29296/25877305-2018-05-07

АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА

Н. Шилкина¹, доктор медицинских наук, профессор,И. Дряженкова², доктор медицинских наук,И. Масина¹, кандидат медицинских наук¹Ярославский государственный медицинский университет²Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД»

E-mail: shilkin39@mail.ru

Выделение из группы иммуновоспалительных заболеваний аутовоспалительных процессов служит показанием для проведения молекулярно-генетического исследования.

Ключевые слова: ревматология, аутовоспалительные заболевания, иммуновоспалительные заболевания, болезнь Бехчета, рецидивирующий полихондрит, серологические биомаркеры.

Для цитирования: Шилкина Н., Дряженкова И., Масина И. Аутовоспалительные заболевания в практике ревматолога // Врач. – 2018; 29 (5): 32–36. DOI: 10.29296/25877305-2018-05-07

Иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ) человека в зависимости от преобладающих механизмов активации иммунитета делятся на 2 основные категории: аутоиммунные и аутовоспалительные [1–3]. Основными звеньями патогенеза аутоиммунных заболеваний (АИЗ) являются механизмы, связанные с антигениндуцированным синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов. Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) – разнородная группа генетически детерминированных заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции механизмов воспаления [4]. АВЗ характеризуются наличием периодических приступов лихорадки; клиническая симптоматика напоминает инфекционный процесс или ревматические заболевания, но ни инфекционного агента, ни иммунодефицита, ни высоких титров каких-либо антител, характерных для АИЗ, не определяется. Возвратные эпизоды системного воспалительного процесса, помимо лихорадки, проявляются асептическим воспалением серозных оболочек, суставов, миндалин, кожных покровов, слизистых оболочек [4–7].

В развитии АВЗ в отличие от АИЗ играют роль генетически детерминированные реакции иммунитета и воспаления. Предполагается, что гиперпродукция провоспалительного цитокина – интерлейкина (ИЛ)-1 во многом определяет «перекрест» между аутоиммунитетом и аутовоспалением, характерный для многих ИВЗ [1]. К настоящему времени доказана эффектив-

ность таргетной терапии ингибиторами ИЛ1 у этих больных [5].

К АВЗ прежде всего относят моногенные периодические лихорадки, включая семейную средиземноморскую лихорадку (ССЛ), или периодическую болезнь (ПБ), криопиринассоциированные периодические синдромы (КАПС), включающие семейную холодовую крапивницу, а также немонагенные (мультифакторальные) заболевания типа болезни Бехчета (ББ) и др. [4]. АВЗ характеризуются как наследственные состояния, связанные с мутацией определенного гена. В основном болезни данного профиля диагностируют педиатры, хотя ревматологи могут выявлять эту патологию и в более старших возрастных группах. В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой обследован 101 пациент с подобной симптоматикой, среди которых были больные с ССЛ, ББ и КАПС [4].

С этих новых позиций были проанализированы наблюдаемые в Консультативном центре больные, которых ранее относили к группе лиц с АИЗ. Обследованы 342 больных, в том числе 332 пациента с АИЗ: 65 больных системной красной волчанкой (СКВ), 50 – системной склеродермией (ССД), 141 – системными васкулитами (СВ), 76 – ревматоидным артритом (РА) и 10 пациентов с АВЗ (7 – с ББ и 3 – с ПБ). Исследованы антитела: антинуклеарные (АНА), антитела к ДНК (аДНК), антиэндотелиальные (АЭАТ), анти-Scl-70, антинейтрофильные цитоплазматические (АНЦА), антикардиолипиновые (аКЛ IgG и аКЛ IgM) антитела, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), определены провоспалительные интерлейкины: ИЛ6, ИЛ8, фактор некроза опухоли-α (ФНОα) и противовоспалительный интерлейкин ИЛ4, а также С-реактивный белок (СРБ).

АИЗ характеризовались синтезом широкого спектра антител: основными серологическими маркерами при скрининге следует считать АНА (75%), при СКВ – аДНК (71%), при АНЦА-ассоциированных СВ – АНЦА (94%), аКЛ (14%), при ССД – аScl-70 (17%), при РА – ревматоидный фактор – РФ (81%), АЦЦП (37%) и АМЦВ (46%).

В новой интерпретации были рассмотрены также ранее наблюдавшиеся случаи ББ и ПБ, которые встречались в основном у представителей определенных этнических групп. Эти заболевания сейчас трактуются как группа АВЗ.

ББ относится к группе системных васкулитов (M35.2. по МКБ-10). В нашей стране классическими стали работы З.С. Алекберовой по диагностике и лечению этой «болезни Великого шелкового пути» [8, 9]. И ранее ревматологи обращали внимание на то, что по течению это заболевание несколько отличалось от типичных васкулитных синдромов, хотя описывали и так называемый «васкуло-Бехчет»; чаще всего его прояв-

лением было поражение венозного русла, преимущественно в виде тромбоза глубоких вен.

Под наблюдением находились 7 больных ББ — мужчины молодого возраста, из них 5 — выходцы с Северного Кавказа. У пациентов были типичные диагностические критерии ББ [10]: афтозный стоматит (100%), язвы в области гениталий (43%), поражения глаз (71%) и кожи (28%). Эпизоды лихорадки отмечены у всех больных, причем у 3 температура тела достигала 38,5°C. Указанные выше серологические маркеры, типичные для АИЗ, для больных ББ нехарактерны, что, конечно, обращало на себя внимание. У всех больных в период обострения повышались СОЭ и уровень СРБ, хотя в некоторых случаях, по нашим данным, отмечалось умеренное повышение уровня провоспалительных цитокинов — ИЛ6, ИЛ8, ФНО α . У 3 больных результат генетического анализа с определением генетического маркера ББ (HLA-B51) был положительным.

В лечении использовали глюкокортикостероиды (ГКС), включая пульс-терапию, иммуносупрессанты причем в 3 случаях назначали циклоспорин А. Генно-инженерные биологические препараты (ингибитор ФНО α инфликсимаб) применены у 1 больного с положительным эффектом. Назначение циклоспорина А после консультации профессора З.С. Алекберовой у 2 больных с панувеитом помогло избежать развития слепоты.

С.О. Салугиной и соавт. [4] проанализирован опыт проспективного наблюдения больных АИЗ, из них 25 пациентов с ББ; определяли антигены гистосовместимости HLA, проводили молекулярно-генетический анализ и изучали результаты использования для лечения ингибиторов ФНО α — инфликсимаба и адалимумаба.

В наших наблюдениях в последующем из группы РА были выделены 2 мужчин с ПБ (сегодня более частое название — ССЛ), соответствовавшей существующим критериям [4, 7]. У одного из них, осетина по национальности, заболевание началось в возрасте 10 лет и характеризовалось стереотипными приступами лихорадки в течение 2–3 дней, распространенным перитонитом и моноартритом правого коленного сустава. Пациент 8 раз был оперирован по поводу болей в животе, включая аппендэктомия и холецистэктомия. У другого больного, армянина по национальности, начало болезни относилось к 7-летнему возрасту, проявлялось приступами лихорадки, полисерозита с вовлечением брюшины, плевры и перикарда и моноартритом левого голеностопного сустава с выраженной экссудацией. Был оперирован 11 раз. У обоих больных во время приступов был повышен уровень острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ), увеличения содержания лейкоцитов не отмечалось. Через 15 и 17 лет больные умерли от хронической болезни почек.

В практике ревматолога встречаются случаи, когда у больного длительное время сохраняются высокая

температура и клиническая симптоматика, напоминающая инфекционный процесс или ревматические заболевания, но ни инфекционного агента, ни иммунодефицита, ни высоких титров каких-либо антител, характерных для АИЗ, не определяется. Возвратные эпизоды системного воспалительного процесса, помимо лихорадки, проявляются асептическим воспалением серозных оболочек, суставов, миндалин, кожных покровов, слизистых оболочек. Нередко больные получают направление к ревматологу для исключения системного аутоиммунного ревматического заболевания.

Большие сложности возникли при постановке диагноза у больного С.

Пациент С., 1960 года рождения, армянин.

При поступлении жалуется на лихорадку с периодическими подъемами температуры до 38,5–39,0°C, снижение аппетита (похудел за 2 мес на 5 кг), потливость в ночное время, общую слабость. Болен около 6 мес. Был направлен в стационар для обследования с диагнозом: «Лихорадка неясного генеза».

Диагностический поиск включал исключение инфекционного заболевания с определением широкого спектра возможных возбудителей, туберкулеза, инфекционного эндокардита; результаты, как и анализ крови на прокальцитонин, были отрицательными. Предположено наличие септического состояния в связи с выраженной лейкомоидной реакцией крови миелоидного типа, наличием токсигенной зернистости нейтрофилов в периферической крови и костном мозге.

Гемокультура, взятая до назначения антибиотиков, последующие 3-кратные посева крови, а также применение метода толстой капли не выявили наличие возбудителя. Первичный очаг также не был определен. Проводилась дифференциальная диагностика с паранеопластическим синдромом при использовании всех доступных клинических, функциональных и лучевых методов исследования, при этом получен отрицательный результат. Выраженные изменения при 3 повторных пункциях костного мозга послужили поводом для обследования на наличие заболевания крови, прежде всего миеломной болезни.

При стерильной пункции в миелоидном ростке обнаружены недифференцированные бласты (3,4%), промиелоциты (8,2%), миелоциты (16,0%), метамиелоциты (20,0%), палочко-ядерные нейтрофилы (15,0%), сегментоядерные нейтрофилы (10,2%). Индекс созревания нейтрофилов — 1,9 (норма — 0,8). Найдены плазматические клетки (10,4%, затем — 15%). Заключение: костный мозг — умеренноклеточный. Тип кроветворения — эритронормобластический. Гранулоцитопоз гиперплазирован и представлен всеми

клетками ряда. Преобладают элементы менее зрелые, поэтому индекс созревания нейтрофилов резко увеличен. Нередко среди лейкоцитов обнаруживались признаки токсичности: токсигенная зернистость нейтрофилов, вакуолизация цитоплазмы. Увеличено количество бластных элементов; обращает на себя внимание увеличение числа плазматических элементов, среди них встречаются 2- и 3-ядерные клетки, обнаруживаются небольшие их скопления. Эритропоэз резко сокращен. Соотношение лейкоцитов/эритроцитов в значительной степени изменено в пользу белой крови (12/1) за счет повышенной пролиферации ее элементов. Тромбоцитопоз представлен достаточным количеством мегакариоцитов (12–17 в препарате), как с отшнуровкой тромбоцитов, так и без нее.

Заключение: картина костного мозга больше соответствует реактивному его состоянию, однако с учетом некоторых морфологических особенностей плазматических клеток нельзя исключить очаговую форму миеломы. В этом случае материал может быть взят не из опухолевого узла.

Выполнено иммунологическое исследование крови, продемонстрировавшее высокие значения IgE – 1014,5 МЕ/мл (норма – <100 МЕ/мл), незначительное повышение уровня IgA – 4,97 г/л (норма – до 4,0 г/л), повышенный РФ – 21,5 U/L (норма – <15 U/L). Проба на антинуклеарные антитела (АНА) отрицательная. Содержание антинейтрофильных цитоплазматических антител (АТ): к миелопероксидазе IgG – 13,42 отн.ед./мл (норма <20), АТ к протеиназе-3 IgG – 0,37 отн.ед./мл (норма <20); АТ к коллагену II не определяли.

Больному была назначена антибактериальная (цефоперазон/сульбактам – 2 г/сут) и дезинтоксикационная терапия. Состояние не улучшилось, сохранялись высокая температура –

до 39,0°C, боли в нижних конечностях, выраженная общая слабость, плохой аппетит. В повторном анализе крови – рост количества лейкоцитов до $15 \cdot 10^9/\text{л}$, появились миелоциты – 2%, юные нейтрофилы – 1%, выросло количество палочкоядерных нейтрофилов до 21%, СОЭ ускорилась до 55 мм/ч, затем – до 75 мм/ч; СРБ – до 133 мг/л. К терапии подключен левофлоксацин (500 мг внутривенно в день). Эффекта от проводимой терапии не было. При приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) происходило снижение температуры, иногда до нормального уровня, но в последующем отмечался ее быстрый подъем.

На 23-й день пребывания в стационаре у пациента появились резкие боли в области ушных раковин, левая ушная раковина увеличилась в размерах, появилась выраженная гиперемия, за исключением мочки уха. На следующий день отмечены аналогичные явления со стороны правого уха (рис. 1, а, б), наблюдались отек и гиперемия в области переносицы, отек, гиперемия и боль при движении в области голеностопных (рис. 2) и коленных суставов.

Консультирован отоларингологом: рецидивирующий полихондрит ушных раковин.

Больному внутривенно был введен преднизолон (60 мг), после чего состояние значительно улучшилось: температура нормализовалась, гиперемия и боли в области ушных раковин уменьшились. Был назначен преднизолон ежедневно внутривенно в дозе 30 мг/сут. Наблюдались снижение температуры (не выше 37,3°C), регрессия суставного синдрома, уменьшение размеров печени и селезенки, положительная динамика со стороны крови: уменьшение количества палочкоядерных нейтрофилов до 7%, снижение СОЭ до 50 мм/ч, однако уровень СРБ оставался высоким



Рис. 1. Правая ушная раковина у пациента С. с полихондритом: а – вид сбоку; б – вид сзади



Рис. 2. То же наблюдение

(130 мг/л). Улучшилось общее самочувствие – появился аппетит, уменьшилась слабость, исчезла ночная потливость.

Таким образом, к эпизодам лихорадки присоединились симптомы полихондрита и реактивного артрита; терапия преднизолоном оказалась эффективной. Это позволило предположить, что данная клиническая картина укладывается в критерии рецидивирующего полихондрита – редкого заболевания, которое, по современным представлениям, относится к группе АВЗ.

Пациенту был выставлен диагноз: рецидивирующий полихондрит с поражением хрящей ушных раковин, носа, реактивным артритом голеностопных и коленных суставов, лейкомоидной реакцией миелоидного типа.

Рецидивирующий полихондрит – редкое прогрессирующее многосистемное воспалительное заболевание хрящевой ткани неутонченной природы, необычного течения и, как правило, труднодиагностируемое. Согласно МКБ-10, заболевание относится к классу XIII – M.94.1. По данным литературы, рецидивирующий полихондрит встречается в 3,5 случаев на 1 млн населения. Согласно суммарным данным из разных медицинских центров, сегодня известно более 800 случаев данного заболевания [11, 12].

В лечении используются ГКС (включая пульс-терапию), иммуносупрессивные препараты (преимущественно метотрексат), начали апробироваться и генно-инженерные биологически активные препараты [1, 2, 8, 10].

В публикациях [13] не исключается аутоиммунный механизм процесса, в частности связанный с наличием АНЦА. В то же время отсутствие повышения уровня ауто-АТ у данного пациента и клинические проявления позволяют предположить, что приведенное наблюдение можно отнести к группе АВЗ, видимо, генетически обусловленных.



Рис. 3. Высыпания на лице (больная Е.) при холодовой крапивнице

Таким образом, в результате длительного и сложного диагностического поиска с использованием современных методов инструментальной и лабораторной диагностики, изучения динамики симптомов и эффекта от проводимой терапии был сделан вывод, что у больного С. ведущим в патогенезе является аутовоспалительный процесс. Рекомендованы исследование цитокинового профиля, в частности ИЛ1, антител к коллагену II типа и проведение в лаборатории молекулярно-генетического исследования.

Приводим клиническое наблюдение, которое вызвало значительные затруднения при постановке диагноза и подборе лекарственной терапии.

Больная Е., 17 лет, направлена на консультацию к ревматологу с диагнозом «холодовая крапивница» (для исключения аутоиммунного заболевания). Была полностью обследована в аллергологическом отделении Областной детской клинической больницы в 2017 г. Диагноз основной: бронхиальная астма, атопическая, легкая, персистирующая, бытовая, эпидермальная; диагноз сопутствующий: аллергический ринит, круглогодичный, бытовой этиологии, легкий, ремиссия; аллергический риноконъюнктивит; поллиноз; холодовая крапивница.

Больна с 9 лет, когда переехала из теплого климата в более холодный и появилась холодовая крапивница. Рецидивировали высыпания на коже уртикарного характера в холодное время года (рис. 3), в связи с чем в течение последних 3 лет в школу не ходила, занималась дома. Выявлены невысокие титры широкого спектра антител (или они отсутствовали); пробы на все бытовые, эпидермальные, пыльцевые и пищевые аллергены отрицательные, уровень криоглобулинов нормальный, постоянно высокие показатели IgE – до 1015–1946 МЕ/мл.

Эффекта от широкого спектра антиаллергических препаратов не было. ГКС не назначали.

Не исключено, что данное наблюдение относится к группе АВЗ типа КАПС: семейная холодовая крапивница криопиринассоциированная.

Направлена на консультацию в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой для проведения молекулярно-генетического анализа и назначения (при выявлении показателей) терапии биологически активными препаратами.

В настоящее время описано более 25 различных АВЗ. А.Ю. Щербина [4] отмечает, что такие больные нуждаются в мультидисциплинарном подходе, а поскольку ранняя диагностика АВЗ является ключом к успешному лечению, важное значение приобретает осведомленность врачей первичного звена об этих редких заболеваниях.

Цель данной публикации – привлечь внимание к новой терминологии и трактовкам диагностики и

лечения ИВЗ. Биомаркеры могут быть использованы в качестве терапевтических мишеней для генно-инженерных биологических препаратов — моноклональных антител и гибридных белковых молекул при АИЗ. Выделение группы АВЗ служит показанием для генетического исследования этого контингента больных с апробацией использования для их лечения биологической терапии.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина-17 // Научно-практ. ревматол. — 2017; 55 (1): 68–86.
2. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина-1 в развитии заболевания человека // Научно-практ. ревматол. — 2016; 54 (1): 60–77.
3. Garlanda C., Dinarello C., Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future // Immunity. — 2013; 39: 1003–18.
4. Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н и др. Аутовоспалительные заболевания в ревматологии — российский опыт // Научно-практ. ревматол. — 2016; 54 (3): 271–80.
5. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Аутовоспалительные заболевания: общее понятие, механизмы развития, клиническая картина, подходы к лечению // Нефрология. — 2012; 16 (2): 49–63.
6. Щербина А.Ю. Аутовоспалительные заболевания — взгляд иммунолога // Современная ревматология. — 2015; 1: 48–54.
7. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей // Вопр. совр. педиатрии. — 2014; 13 (2): 55–64.
8. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета // Научно-практ. ревматол. — 2013; 51 (1): 52–8.
9. Алекберова З.С., Овчаров П.С., Лисицына Т.А. и др. Болезнь Бехчета: внутрисердечный тромбоз (описание двух наблюдений и обзор литературы) // Тер. арх. — 2017; 89 (5): 79–82.
10. International Study group Behcet's disease: Criteria for diagnosis of Behcet's // Lancet. — 1990; 335: 1078–80.
11. Черняк В.И., Савельев А.И., Пагромов А.П. и др. Рецидивирующий полихондрит // Клин. медицина. — 2014; 11: 22–8.
12. Kawai H., Nakajima A. Images in clinical medicine. Red puffy ears // N. Engl. J. Med. — 2010; 362: 928.
13. Джураева Э.Р., Ганиева Н.А. Современные подходы к лечению рецидивирующего полихондрита // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. Прил. Материалы III Европейского конгресса ревматологов. — 2016: 116–7.

AUTOINFLAMMATORY DISEASES IN THE PRACTICE OF A RHEUMATOLOGIST

Professor **N. Shilkina**¹, MD; **I. Dryazhenkova**², MD; **I. Masina**¹, Candidate of Medical Sciences

¹Yaroslavl State Medical University

²Railway Clinical Hospital at the Yaroslavl Station, OAO "RZhD"

Autoinflammatory processes set off from the group of autoinflammatory diseases are an indication for molecular genetic studies.

Key words: rheumatology, autoinflammatory diseases, immunoinflammatory diseases, Behcet's disease, relapsing polychondritis, serological biomarkers.

For citation: Shilkina N., Dryazhenkova I., Masina I. Autoinflammatory diseases in the practice of a rheumatologist // *Vrach.* — 2018; 29 (5): 32–36. DOI: 10.29296/25877305-2018-05-07