

*Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. 2024. № 1 (25).*

*С. 74–80. ISSN 2409-4102 (print)*

*Bulletin of Chelyabinsk State University. Education and Healthcare. 2024;(1(25):74-80. ISSN 2409-4102 (print)*

Научная статья

УДК 616

doi: 10.47475/2409-4102-2024-25-1-74-80

## **АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-РЕВМАТОЛОГА. РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

**Ксения Петровна Ратушная<sup>1</sup>, Ольга Борисовна Несмеянова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия, ksushik\_chel@mail.ru

<sup>2</sup>Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия

**Аннотация.** Представлено описание аутовоспалительных заболеваний, встречаемых в практике ревматолога, описан клинический случай пациента с аутовоспалительным заболеванием: криопиринассоциированный периодический синдром (CAPS), форма: CINCA/NOMID, диагностика и лечение.

**Ключевые слова:** аутовоспалительные заболевания, криопиринассоциированный периодический синдром, ревматология, клинический случай

**Для цитирования:** Ратушная К. П., Несмеянова О. Б. Аутовоспалительные заболевания в практике врача-ревматолога. Разбор клинического случая // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. 2024. № 1 (25). С. 74–80. doi: 10.47475/2409-4102-2024-25-1-74-80.

Original article

## **AUTOINFLAMMATORY DISEASES IN THE PRACTICE OF A RHEUMATOLOGIST. CLINICAL CASE ANALYSIS**

**Ksenia P. Ratushnaya<sup>1</sup>, Olga B. Nesmeyanova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia, ksushik\_chel@mail.ru

<sup>2</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

**Abstract.** The article presents a description of autoinflammatory diseases encountered in the practice of a rheumatologist and the development of a patient with an autoinflammatory disease: cryopyrin associated chronic syndrome (CAPS), form: CINCA/NOMID, diagnosis and treatment.

**Keywords:** autoinflammatory diseases, cryopyrinassociated periodic syndrome, rheumatology, clinical case study

**For citation:** Ratushnaya KP, Nesmeyanova OB. Autoinflammatory Diseases in the Practice of a Rheumatologist. Clinical Case Analysis. *Bulletin of Chelyabinsk State University. Education and Healthcare.* 2024;(1(25):74-80. doi: 10.47475/2409-4102-2024-25-1-74-80. (In Russ.)

### **Введение**

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) — сравнительно новая группа заболеваний. Ген семейной средиземноморской лихорадки был идентифицирован в 1997 г. По своим проявлениям АВЗ могут напоминать известные аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и т. д. [1; 2].

Теорию и сам термин аутовоспаления ввел в практику Daniel Kastner (1998). Аутовоспаление — патологическое состояние вследствие аномальной активации клеток врожденного иммунитета в результате генетических мутаций, возникает «само по себе» при отсутствии повреждения или инфекции [5; 7].

Центральным механизмом развития многих аутовоспалительных заболеваний является акти-

вазия инфламмасом. Инфламмасома — белковый комплекс в макрофагах и нейтрофилах, активация которого ведет к секреции провоспалительных цитокинов и запуску воспалительного ответа врожденного иммунитета.

Наследственные периодические лихорадки — группа редких аутовоспалительных заболеваний, встречающихся в практике ревматолога. Эти заболевания связаны с мутациями отдельного гена, ведущими к нарушению регуляции врожденного иммунитета и функции инфламмасом [1; 2].

Следующие заболевания характеризуются повторяющимися приступами фебрильной лихорадки и рецидивирующего системного воспаления с вовлечением многих органов и систем [7]:

1. Семейная средиземноморская лихорадка FMF.
2. Синдром гипериммуноглобулинемии D HIDS /дефицит мевалонаткиназы MKD.
3. Периодический синдром, ассоциированный с рецепторами фактора некроза опухоли- $\alpha$  TRAPS.
4. Криопиринассоциированные периодические синдромы CAPS с различной степенью тяжести.

Механизм индукции воспаления при АВЗ может быть различным (рис. 1).

Классификационные критерии Eurofever / PROJECT для наследственных периодических лихорадок разработаны международными экспертами в 2019 г. на основании оценки реальных пациентов из реестра Eurofever. Впервые объединены клинические проявления с генотипом (генетические результаты не являются однозначными, их следует рассматривать

в контексте клинических проявлений (%) [11].

Криопиринассоциированные периодические синдромы (CAPS) представляют собой группу редких аутовоспалительных заболеваний, которая включает [3; 5]:

- FCAS семейный холодовой аутовоспалительный синдром;
- MWS синдром Макла — Уэллса;
- CINCA/NOMID хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром / младенческое мультисистемное воспалительное заболевание.

Эти синдромы были первоначально описаны как отдельные нозологические формы, несмотря на некоторые клинические сходства: у пациентов часто присутствуют перекрестные симптомы, включая лихорадку, кожную сыпь, напоминающую крапивницу, и поражение суставов различной степени тяжести, связанное с системным воспалением [1; 2].

Ген, отвечающий за эти три нозологические единицы (FCAS, MWS, CINCA/NOMID), называется NLRP3 и кодирует белок, называемый криопирином. Этот белок играет ключевую роль в развитии воспалительной реакции организма. Нарушения в этом гене влекут за собой повышенную функцию указанного белка и повышение воспалительных реакций. Эти усиленные воспалительные реакции вызывают клинические симптомы, наблюдаемые при CAPS.

Клинические проявления и степень тяжести их проявлений во многом схожи, но каждое заболевание имеет свои особенности [6; 7].



Рис. 1. Механизмы индукции воспаления при семейных наследственных лихорадках [3; 4]  
Fig. 1. Mechanisms of inflammation induction in familial hereditary fevers [3; 4]



Рис. 2. Криопиринассоциированные периодические синдромы (CAPS) с различной степенью тяжести  
 Fig. 2. Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) with varying degrees of severity

Наиболее грозным осложнением наследственных аутовоспалительных заболеваний является амилоидоз [8; 9]. В связи с этим своевременная ранняя диагностика АВЗ является актуальной у пациентов детского и взрослого возраста. В ранней диагностике АВЗ основное место принадлежит методам молекулярно-генетической диагностики, которые в настоящее время проводятся в федеральных медицинских учреждениях России.

В Российской Федерации в настоящее время создан проект поддержки пациентов с наследственными аутовоспалительными заболеваниями. Цель данного проекта — поддержка пациентов с наследственными аутовоспалительными заболеваниями (FMF, HIDS/MKD, CAPS, TRAPS) и проведение молекулярно-генетической диагностики в федеральных центрах РФ.

В исследовании могут принять участие пациенты, проживающие на территории РФ, нуждающиеся в верификации диагноза при подозрении на аутовоспалительные заболевания (FMF, HIDS/MKD, CAPS, TRAPS). Показания к проведению данного вида диагностики при наличии характерных клинических симптомов может устанавливать врач-генетик, врач-ревматолог и в первую очередь врачи-ревматологи, оказывающие специализированную медицинскую помощь по профилю «Ревматология» детскому населению.

В последние годы всё чаще указывается на ведущую роль активации провоспалительного цитокина интерлейкина 1 в патогенезе АВЗ. В кли-

нических исследованиях и реальной клинической практике была доказана эффективность ингибиторов интерлейкина 1 (анакинра, канакинумаб) в терапии пациентов с наследственными аутовоспалительными синдромами [10; 11].

В данной статье представлен клинический случай поздней диагностики аутовоспалительного заболевания — ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) с системным началом и криопиринассоциированным периодическим синдромом (CAPS).

### Клинический случай

Пациент X, мужского пола, 1990 г. рождения.

Наблюдается у ревматолога ЧОКБ с августа 2022 г., когда был направлен к ревматологу консультативной поликлиники ГБУЗ ЧОКБ из Магнитогорска с жалобами на снижение зрения на оба глаза, периодические головные боли в височных областях, головокружение. Периодически отмечал повышение температуры до субфебрильных цифр (до 37,5, 37,2 °C) 1–2 раза в неделю, сопровождающееся чувством жара и общей слабостью. У пациента была выражена сыпь на коже туловища, больше спины и живота, конечностей по типу уртикарной, не сопровождающаяся зудом и болью. На фоне перорального приема лекарственных препаратов отмечал появления болей в эпигастрии. Периодически беспокоило сердцебиение (тахикардия до 100 уд./мин, повышение АД максимално до 135/85–90 мм рт. ст.).

Анамнез заболевания: ребенок родился от первой беременности, в период которой мать перенесла ОРВИ. Роды в срок, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. В возрасте пяти суток кишечное кровотечение (проходил терапию по поводу язвенно-некротического энтероколита, вызванного *E. Colli*), кишечное кровотечение, декомпенсированный дисбактериоз, гипотрофия 2-й ст., перинатальная постгипоксическая энцефалопатия, гипертензионный синдром. В течение 1,5 месяцев получал глюкокортикостероиды (ГКС) — преднизолон в дозе 1,5 мг /кг, в течение пяти месяцев сохранялся неустойчивый стул. В шесть месяцев впервые появилась сыпь на коже. Впервые обратились для дообследования в 1 год 11 месяцев (1992 г.), по месту жительства выставлен диагноз гепатомегалия неясного генеза, хронический активный гепатит. В общем анализе крови (ОАК) умеренный лейкоцитоз до  $10-14 \cdot 10^9$ , СОЭ 6 мм/ч. Билирубин и трансаминазы в норме, иммуноглобулины А, М, G в норме. В этот же период зафиксированы подъемы температуры тела до фебрильных цифр.

Ходить начал в 12 месяцев.

В 1 год 8 месяцев впервые появилась отечность и боли в суставах, отказывался ходить. В возрасте двух лет направлен к ревматологу, был госпитализирован с симптомами пятнисто-папулезной сыпи, гепатомегалии, артрита коленных суставов, лихорадки. Выставлен диагноз ЮРА (синдром Стилла). Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом, получал индометацин. Выписан на дозе преднизолона 15 мг/сут., на фоне терапии купирован суставной синдром, сыпь купирована на непродолжительный период, затем вновь возникала, но не приносила дискомфорта.

Отмечалась задержка роста. В возрасте пяти лет (1995 г.) впервые направлен в детскую областную поликлинику к эндокринологу в г. Челябинск (рост 97 см, вес 14 кг при поступлении), голова гидроцефальной формы, гипертрихоз, деформация коленных суставов, атрофии мышц нижних конечностей, психическое развитие в норме. По внутренним органам изменений не было выявлено. Заключение эндокринолога — задержка роста и гипертрихоз на фоне приема стероидных препаратов. Пациент продолжает прием глюкокортикостероидов и наблюдается ревматологом амбулаторно.

В семь лет госпитализирован в кардиоревматологическое отделение детской областной больницы.

Проведено полное дообследование и консилиум. Вследствие отсутствия поражения мелких суставов деформация коленных суставов за счет разрастания была исключена; с учетом характерного внешнего вида больного, множественных генетических стигм, диспропорционального телосложения, костных деформаций, нарушения роста зубов, гепатомегалии, псевдозастойного соска зрительного нерва, больше данных за наследственное нарушение обмена (мукополисахаридоз?, остеохондродисплазия?), но уровень гликозаминогликанов в норме.

В 7–8 лет появилось постепенное снижение слуха, использовал слуховой аппарат.

Со слов мамы, в возрасте десяти лет госпитализирован в НИИ педиатрии, где был обследован на I, II тип мукополисахаридоза. Анализы были отрицательные, со слов матери, выставлен диагноз офтальмоостеохондропатия. Рекомендовано снижение дозы ГКС.

При отмене ГКС подъем температуры до фебрильных цифр, ребенок отказывался ходить, вставать. По месту жительства вновь выставлен диагноз ЮРА, к лечению с 2011 г. вновь добавлены ГКС — дипроспан 1 в/м 1 раз в месяц. В 2003–2004 гг. попытка назначения метотрексата, но из-за развившегося стоматита препарат был отменен. С 2003 г. принимает преднизолон перорально.

В 2005 г. (в возрасте 15 лет) проводился курс плазмафереза трижды, после чего купирована сыпь, начато снижение ГКС. В течение нескольких месяцев чувствовал себя хорошо, затем возвращались явления сыпи, болей в суставах, подъемы температуры тела.

Через три месяца вновь вернулся к приему ГКС 1,5–2 таб./сут., который принимает по настоящее время.

В 2011 г. проведена кохлеарная имплантация.

Наблюдался у ревматолога по месту жительства.

В августе 2022 г. впервые осмотрен врачом-ревматологом консультативной поликлиники ГБУЗ ЧОКБ и в сентябре 2022 г. госпитализирован в ревматологическое отделение ГБУЗ ЧОКБ, где проведено подробное обследование, выставлен диагноз: артропатия неуточненная. Двусторонний гонартроз 1–2-й стадии. ФК 2. Хронический гастрит без микробной обсемененности, полип желудка S0-1. Низкорослость неуточненная. Синдром преждевременного возбуждения желудочков: синдром укорочения интервала PQ (CLC). Желудочковая



Рис. 3. Низкорослость  
Fig. 3. Stunting

экстрасистолия 4 а градация по Ryan. Синусовая пароксизмальная тахикардия. Протрузия митрального клапана 1-й степени с регургитацией 1-й степени. Заднекапсулярная катаракта, псевдозастойный ДЗН обоих глаз. Стероидный остеопороз. У пациента заподозрено аутовоспалительное заболевание.

Медицинские документы пациента были направлены в ФГБНУ «Научно-исследовательский «Институт ревматологии имени В. А. Насоновой»» в референс-центр по аутовоспалительным

заболеваниям. Пациент был госпитализирован для уточнения диагноза и дальнейшей тактики в ФГБНУ «НИИ ревматологии имени В. А. Насоновой»), где проведено обследование, включающее исследование MEF гена, NLRP3, биопсию кожного лоскута, обследование на амилоидоз.

**Консилиум:** Пациент поступил в клинику НИИ ревматологии впервые, на момент госпитализации получал метипред 6 мг, частые инъекции дипроспана в/м. С начала 2022 г. стал отмечать появление субфебрильной температуры тела, эритематозные высыпания на коже туловища 2–3 дня, купируются жароснижающими препаратами. При осмотре: низкорослость, коленные суставы деформированы — шаровидные, ногти имеют вид часовых стекол, зубы разрушены, на коже туловища эритематозная сыпь без зуда. Лабораторно повышение СРБ 49,8 РФ, АЦЦП — отрицательный. По биопсии слизистой оболочки желудка — амилоид. Рентгенография кистей дистальных отделов стоп: рентгенологическая картина может соответствовать раннему артриту 1-й стадии по Штейн-брокеру.

**Заключение консилиума:** на основании жалоб, лабораторно-инструментальных результатов обследования, осмотра, анализов, анамнеза заболевания у пациента имеется диагноз M08.2 юношеский артрит с системным началом (эритематозная сыпь, субфебрилитет, в анамнезе: артриты, воспалительное заболевание кишечника, гепатоспленомегалия), криопиринассоциированный периодический синдром (CAPS), форма: CINCA/NOMID



Рис. 4. Типичная сыпь на коже при CAPS  
Fig. 4. Typical skin rash with CAPS



Рис. 5. Изменение суставов  
Fig. 5. Joint changes

(младенческий дебют заболевания, крапивница, артралгии, нейросенсорная тугоухость. Ему была назначена и инициирована генно-инженерной биологической терапией (ГИБТ) препаратом из группы ингибиторов ИЛ-1 анакинра (кинрет) 100 мг/сут. подкожно ежедневно в мае 2023 г.

На фоне терапии у пациента полностью купированы симптомы лихорадки, сыпи, нормализовались анализы крови. Пациент продолжает динамическое наблюдение ревматолога и прием препарата кинрет 100 мг/сут.

#### Выводы

- Наследственные периодические лихорадки — редкие, генетически обусловленные хронические заболевания, характеризующиеся высоким статусом системного воспаления.

- Прогноз зависит от своевременной постановки диагноза и раннего начала патогенетического лечения.
- Благодаря внедрению в клиническую практику молекулярной генетической диагностики, а также лекарственной терапии генно-инженерными биологическими препаратами в выявлении и лечении этих заболеваний достигнут очевидный прогресс.
- Пациенты с моногенными периодическими лихорадками встречаются в практике многих специалистов, в связи с чем врачи должны быть готовы к встрече с такими больными.
- Идентификация указанных заболеваний основывается на комплексной оценке семейного анамнеза, клинических, лабораторных данных и генетическом тестировании.

#### Список источников

1. Кузьмина Н. Н., Салугина С. О., Федоров Е. С. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей : учеб.-метод. пособие. М. : ИМА-ПРЕСС, 2012. 104 с.: 26 ил.
2. Кузьмина Н. Н. Лихорадка неясного генеза в практике педиатра и детского ревматолога // Педиатрия. 2009. № 5. С. 121–127.
3. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J и др. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015. Vol. 74, no. 9. P. 1636–1644. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207546. PMID: 26109736.
4. Federici S и др. *Frontiers Immunol*. 2013. Vol. 4. P. 1–12.
5. Georjin-Lavialle S и др. Autoinflammatory diseases: State of the art // *Presse medicale*. 2019. Vol. 48, no. 1, pt. 2. P. e25-e48.
6. Костик М. М., Снегирева Л. С., Дубко М. Ф. и др. Как распознать пациента с аутовоспалительным синдромом // *Современная ревматология*. 2013. № 3. С. 14–20.
7. Салугина С. О., Федоров Е. С., Кузьмина Н. Н. Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (CAPS) // *Современная ревматология*. 2016. Т. 10, № 2. С. 4–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-4-11>

8. Рамеев В. В., Лысенко (Козловская) Л. В., Богданова М. В., Мойсеев С. В. Аутовоспалительные заболевания // Клиническая фармакология и терапия. 2020. Т. 29, № 4. С. 49–60. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-4-49-60.
9. Obici L., Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes // *Autoimmunity Reviews*. 2012. № 12. С. 14–17.
10. Насонов Е. Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54, № 1. С. 60–77. DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-19-27>
11. Broderick L. Hereditary Autoinflammatory Disorders: Recognition and Treatment // *Immunology and allergy clinics of North America*. 2019. Vol. 39, no. 1. P. 13–29. DOI: 10.1016/j.iac.2018.08.004. PMID: 30466770.

## References

1. Kuzmina NN, Salugina SO, Fedorov ES. *Autovinflammatory diseases and syndromes in children: textbook*. Moscow, IMA-PRESS; 2012. 104 p. (In Russ.).
2. Kuzmina NN. Fever of unclear genesis in the practice of pediatrician and pediatric rheumatologist. *Pediatrics*. 2009;(5):121-127. (In Russ.).
3. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(9):1636-1644. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207546. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26109736.
4. Federici S et al. *Frontiers Immunol*. 2013;4:1-12.
5. Georgin-Lavialle S et al. Autoinflammatory diseases: State of the art. *Presse Medicale*. 2019;48(1, Pt 2):e25-e48.
6. Kostik MM, Snegireva LS, Dubko MF et al. How to identify a patient with autoinflammatory syndrome: Clinical and diagnostic algorithms. *Modern Rheumatology*. 2013;(3):14-20. (In Russ.).
7. Salugina SO, Fedorov ES, Kuzmina NN. Current approaches to diagnosis, treatment, and monitoring in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):4-11. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-4-11>.
8. Rameev V, Lysenko (Kozlovskaya) L, Bogdanova M, Moiseev S. Autoinflammatory diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020;29(4):49-60 (In Russ.). DOI: 10.32756/0869-5490-2020-4-49-60.
9. Obici L, Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmunity Reviews*. 2012;(12):14-17.
10. Nasonov EL. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:19-27. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-19-27>
11. Broderick L. Hereditary Autoinflammatory Disorders: Recognition and Treatment. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2019;39(1):13-29. DOI: 10.1016/j.iac.2018.08.004. PMID: 30466770.

## Информация об авторах

**К. П. Ратушная** — ревматолог.

**О. Б. Несмеянова** — ревматолог, кандидат медицинских наук, заведующий ревматологическим отделением.

## Information about the authors

**K. P. Ratushnaya** — Rheumatologist, Medical Doctor.

**O. B. Nesmeyanova** — Rheumatologist, Medical Doctor, Candidate of Medical Sciences, Head of the Rheumatology Department.

Статья поступила в редакцию 13.12.2023;  
принята к публикации 20.03.2024.

The article was submitted 13.12.2023;  
accepted for publication 20.03.2024.

Вклад авторов: оба автора сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.