

# Дискуссия

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

*Шилкина Н.П.<sup>1</sup>, Дряженкова И.В.<sup>2</sup>, Юнонин И.Е.<sup>1</sup>, Четвертакова Ж.Е.<sup>1</sup>*

## ДИСКУССИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ И АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Ярославль, Россия

<sup>2</sup>Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница „РЖД-Медицина“ города Ярославль», 150030, Ярославль, Россия

*Новые данные о патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний с участием процессов аутоиммунитета и аутовоспаления вновь привлекают внимание к гетерогенности системных васкулитов (СВ), их номенклатуре, классификации, патогенезу и подходам к терапии. Обсуждаются рекомендации второй Международной согласительной конференции в Chapel Hill (CHCC2012) и рекомендации EULAR (2016, 2018) по диагностике и лечению СВ. Приводятся данные обследования 141 больного с различными формами системных васкулитов и 18 больных с заболеваниями, которые относятся к группе аутовоспалительных процессов, а также ретроспективный анализ 130 больных ревматическими заболеваниями, у которых была выявлена гипериммуноглобулинемия E.*

**Ключевые слова:** системные васкулиты, аутовоспаление, IgA-васкулит, гипериммуноглобулинемия E.

**Для цитирования:** Шилкина Н.П., Дряженкова И.В., Юнонин И.Е., Четвертакова Ж.Е. Дискуссионные аспекты проблемы системных васкулитов и аутовоспалительных заболеваний. *Клиническая медицина*. 2021;99(4):314–320.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-314-320>

**Для корреспонденции:** Шилкина Наталья Петровна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ЯГМУ; e-mail: [shilkin39@mail.ru](mailto:shilkin39@mail.ru)

*Shilkina N.P.<sup>1</sup>, Dryazhenkova I.V.<sup>2</sup>, Yunonin I.E.<sup>1</sup>, Chetvertakova Zh.E.*

## DEBATABLE ASPECTS OF SYSTEMIC ANGIITIS AND AUTOINFLAMMATORY DISEASES

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 150000, Yaroslavl, Russia

<sup>2</sup>Private healthcare institution «Clinical Hospital „RZHD-Medicine“ of the city of Yaroslavl», 150030, Yaroslavl, Russia

*The new data about immune-inflammatory rheumatic diseases pathogenesis with the participation of the processes of autoimmunity and autoinflammation attract attention to the heterogeneity of systemic angitis, their nomenclature, classification, pathogenesis and the approaches to the therapy. Recommendations of the second International Chapel Hill Consensus Conference (CHCC2012) and EULAR recommendation (2016, 2018) regarding diagnostics and treatment of SA are discussed. The data of 141 patients with various forms of SA and 18 patients with the diseases, which relate to the group of autoinflammatory processes as well as the retrospective analysis of 130 patients with the hyperimmunoglobulinemia E are given.*

**Key words:** systemic angitis; autoinflammation; IgA vasculitis; hyperimmunoglobulinemia E.

**For citation:** Shilkina N.P., Dryazhenkova I.V., Yunonin I.E., Chetvertakova Zh.E. Debatable aspects of systemic angitis and autoinflammatory diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(4):314–320. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-314-320>

**For correspondence:** Nataliya P. Shilkina — MD, PhD, DSc, prof., professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of YAGMU; e-mail: [shilkin39@mail.ru](mailto:shilkin39@mail.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 13.01.2021

Настоящая работа продолжает обсуждение некоторых дискуссионных вопросов проблемы системных васкулитов (СВ) в связи с выявленными новыми звеньями их патогенеза, номенклатурой и современными подходами к диагностике и лечению [1].

Обследован 141 больной СВ: 15 — узелковым полиартериитом (УП), 20 — облитерирующим тромбангиитом (ОТ), 31 — неспецифическим аортоартериитом (НАА), 30 — геморрагическим васкулитом (ГВ), 24 —

гранулематозом Вегенера (ГрВ), 7 — криоглобулинемическим васкулитом (КВ), 14 — другими формами СВ и 18 больных с аутовоспалительными заболеваниями (АВЗ): 8 — болезнью Бехчета (ББ), 2 — с периодической болезнью (ПБ), 5 — семейной холодовой крапивницей, 2 — идиопатическим лобулярным панникулитом (ИЛП) и 1 — рецидивирующим полихондритом.

Проведено исследование комплемента. Уровень анти-эндотелиальных антител (АЭА) выявляли методом твер-

дофазного иммуноферментного анализа (ИФА) (Саложин К.В. и соавт., 1995). Твердофазный ИФА использован и для определения антинуклеарных антител (АНА), антител к ДНК (аДНК), антител к топоизомеразе I (анти-ScI-70), антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), антикардиолипиновых антител изотипов IgG и IgM (аКЛ IgG и аКЛ IgM), криоглобулинов, концентрации антигена фактора фон Виллебранда (ФВ:АГ) и С-реактивного белка (СРБ). Определены провоспалительные интерлейкины ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа).

В настоящее время принято считать, что отзвучали споры по поводу «классовой» принадлежности СВ. По МКБ-10 СВ отнесены к XIII классу — «Болезни костно-мышечной системы (БКМС)», подклассу «Системные поражения соединительной ткани» и занимают рубрику М30–М36, хотя их принадлежность к БКМС в плане терминологии также не совсем корректна, но была оправдана общими звеньями патогенеза, системностью процесса и подходами к лекарственной терапии.

Современные данные о патогенезе иммуновоспалительных (ИВЗ) заболеваний с их разделением на аутоиммунные (АИЗ) и АВЗ вновь вызывают дискуссию в связи с гетерогенностью СВ, включенных в рубрику М30–М36.

В практике ревматолога встречаются случаи, когда в течение длительного времени у больного высокая лихорадка 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, включая СВ.

Эти состояния определяются как АВЗ — гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся беспричинно повторяющимися обострениями воспалительного процесса вследствие генетически обусловленных нарушений врожденного иммунитета и сопровождающихся бесконтрольной гиперсекрецией интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) [2–4].

Классификация АВЗ на основании новых данных об их патогенезе и критерии их активности освещены в работе Н.А. Мухина и соавт. [5]. Отмечено, что одними из основных эффекторных клеток аутовоспалительных реакций являются нейтрофилы, которые способны уничтожить патоген с помощью такого механизма, как фагоцитоз. В то же время описан новый путь активации нейтрофилов, сопряженный с их гибелью, — нетоз, развитие которого могут вызвать провоспалительные медиаторы, такие как TNF- $\alpha$ , IL-8 и другие. Клетки, вступившие в нетоз, не поглощаются фагоцитами и запускают механизм активации воспаления [5, 6].

АВЗ включают целый ряд заболеваний, прежде всего

моногенных периодических лихорадок, включая семейную средиземноморскую лихорадку (ССЛ), или периодическую болезнь, криопирин-ассоциированных синдромов (КАПС) типа семейной холодовой крапивницы, а также немонагенных (мультифакторальных) заболеваний типа болезни Бехчета и других. АВЗ относятся к наследственным состояниям, связанным с мутацией определенного гена. В их основе лежит нарушение регуляции механизмов воспаления [7–9].

С.О. Салугина и соавт. [3, 7] считают, что АВЗ являются «диагнозом исключения». Следует исключить инфекционные заболевания, неопластические процессы, воспалительные ревматические заболевания, воспалительные заболевания кишечника, иммунодефициты. Важным практическим выводом из проведенного исследования становится тот факт, что повышение уровня острофазовых маркеров в крови в течение заболевания является облигатным признаком для постановки диагноза АВЗ [3].

Для этих состояний характерно наличие острофазового воспалительного ответа: повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка, сывороточного амилоида А-SSA и отсутствие аутоантител и специфических аутореактивных клеток [3]. Полученные нами данные полностью подтверждают указанный вывод.

Появились сведения о роли аутовоспаления в патогенезе ББ, идиопатического лобулярного панникулита, ГВ.

В 2012 г. вторая Международная согласительная конференция в Chapel Hill (СНСС2012, США) заменила классификацию 1994 г., сохранив анатомический принцип с учетом иммунных механизмов развития СВ [10–13].

Болезнь/синдром Бехчета представляет собой системный васкулит, который имеет этнические особенности и поражает сосуды различного типа и калибра, затрагивающий кожу, слизистые оболочки, суставы, глаза, артерии, вены, центральную нервную систему («нейро-Бехчет») и желудочно-кишечный тракт. В нашей стране основополагающими работами по диагностике и лечению этой «болезни Великого шелкового пути» стали труды З.С. Алекберовой [14, 15]. ББ по МКБ-10 относится к М35 «Другие системные поражения соединительной ткани» (М35.2). Классификация СНСС2012 [11] трактует ББ как «Вариабельный васкулит», который, как сказано выше, может поражать сосуды различного типа и калибра. В то же время и ранее ревматологи обращали внимание, что это заболевание по течению несколько отличалось от типичных васкулитных синдромов, хотя описывали и так называемый «васкуло-Бехчет» [14, 15]. Иммунный механизм ББ в классификации, в отличие от других СВ, не представлен. Выявлен генетический маркер ББ — HLA-B51.

Под наблюдением находились 8 больных ББ, которые обследованы по новым рекомендациям по ведению пациентов с ББ (EULAR, 2018) [16]: афтозный стоматит (100%), язвы в области гениталий (50%), поражения глаз (75%) и кожи (37%). Эпизоды лихорадки отмечены у всех больных, причем в 3 случаях она достигала 38,5 °С. Серологические маркеры, типичные для АИЗ, были для

больных ББ нехарактерны, что, конечно, всегда обращало на себя внимание. У 4 больных был сделан генетический анализ с определением генетического маркера ББ — HLA-B51, который был положительным.

Были представлены 5 принципов и 10 рекомендаций по ведению больных ББ [17]. Рекомендации EULAR предполагали замену термина «болезнь Бехчета» на «синдром Бехчета», что до настоящего времени остается предметом дискуссий. В связи с тенденцией к отмене эпонимов (названий болезней по имени авторов) возникает вопрос: «Правомочно ли оставить название “слизисто-кожно-офтальмологический синдром” и относится ли болезнь Бехчета к группе СВ?»

Современные представления о болезни Бехчета приведены в детальном клиническом разборе С.В. Моисеева и соавт. [18].

Идиопатический лобулярный панникулит (ИЛП) (панникулит Вебера–Крисчена) включен в группу гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки с вовлечением опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, относится не к СВ, а к системным поражениям соединительной ткани (M35.6 по МКБ-10). Предполагается ключевая патогенетическая роль провоспалительных цитокинов, в первую очередь ФНО- $\alpha$  [19, 20]. М.Ю. Крылов с соавт. [21] показали возможность использования генетического тестирования для прогнозирования клинического течения заболевания. Под нашим наблюдением находились 2 пациента с ИЛП. Заболевание характеризовалось рецидивирующей лихорадкой, болями в суставах и мышцах, появлением узлов в подкожно-жировой клетчатке. Диагноз был поставлен с использованием алгоритма, предложенного О.Н. Егоровой и соавт. [20]. Авторы выделили 4 формы ИЛП: узловатую, бляшечную, инфильтративную и мезентериальную.

Проведенное исследование продемонстрировало нозологическую самостоятельность ИЛП и подтвердило его место в МКБ-10. В то же время О.Л. Иванов [22] трактовал узловатую эритему как гиподермальный ангиит.

В настоящее время из группы СВ выделены АНЦА-ассоциированные васкулиты, что не отражено в МКБ-10. АНЦА-антинейтрофильные цитоплазматические антитела относятся к классу органонеспецифических аутоантител, реагирующих с различными компонентами цитоплазмы нейтрофилов.

АНЦА рассматриваются как серологический маркер микроскопического полиангиита (МПА), который не указан в МКБ-10, гранулематоза с полиангиитом (Вегенера (M31.3)), эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (полиартериит с поражением легких (Черджа–Стросс) M30.1) (ЭГПА). Классификация СНСС2012 объединяет эту группу как «АНЦА-ассоциированный васкулит мелких сосудов» [11, 13].

Гранулематоз с полиангиитом впервые был описан Н. Klinger в 1931 г. [23] как вариант узелкового периартериита, а затем Friedrich Wegener в 1936 и 1939 гг. [24, 25] представил эту патологию как отдельный синдром с мультифокальным некротизирующим воспале-

нием, названным гранулематозным или гранулематозом Вегенера. В английскую литературу термин введен G.C. Godman и J. Churg в 1954 г. [26].

В ноябре 2010 г. R.J. Falk и другие клиницисты [27], занимающиеся проблемой васкулитов, предложили новое название гранулематоза Вегенера, некротизирующего респираторного гранулематоза (M31.3) — «гранулематоз с полиангиитом» с аббревиатурой ГПА — Granulomatosis with polyangiitis (GPA).

Системный вариант ГПА характеризуется воспалением сосудов различного типа и калибра, то есть полиангиитом. Термины, которые расшифровывают этиологию и патогенез, если они известны, также полезно включать в название болезни и диагноза. Специфичными для заболевания являются антитела к миелопероксидазе (MPO-ANCA) или протеиназе 3 (PR3-ANCA), так что некоторые авторы считают, что более корректным является название MPO-ANCA-положительный гранулематоз с полиангиитом или PR3-ANCA-положительный гранулематоз с полиангиитом, что более соответствует клиническим проявлениям, этиологии и патогенезу васкулита. Так как расшифровка и понимание клинических проявлений, патогенез и этиология васкулитов с течением времени изменяются, их названия и подходы к диагностике должны меняться соответственно [28].

Появились сообщения о серопозитивных и серонегативных вариантах ГПА [29], причем последние ассоциировались с локальной формой заболевания. Вопрос об отсутствии серологического маркера, безусловно, требует обсуждения. По классификации СНСС2012, как было сказано выше [11], ГПА обозначен как «АНЦА-ассоциированный васкулит», тем более что отсутствие АНЦА, как правило, рассматривается как критерий исключения.

Диагноз «микроскопический полиартериит» (полиангиит), введенный в отечественную клиническую практику Е.Н. Семенковой [30], до настоящего времени не получил широкого распространения, видимо, из-за трудностей диагностики. Микроскопический полиангиит характеризуется поражением преимущественно мелких сосудов, для него типично развитие некротизирующего гломерулонефрита, часто присоединяется геморрагический альвеолит, гранулематозное воспаление отсутствует [11].

Полиартериит с поражением легких (Черджа–Стросс, Черга–Страусс, Черга–Стросс в разных транскрипциях) (M30.1), который стали называть эозинофильный гранулематоз с полиангиитом [10, 11, 31, 32], характеризуется эозинофильным и гранулематозным воспалением с вовлечением респираторного тракта.

В последние годы получены новые данные о патогенезе АНЦА-ассоциированных васкулитов мелких сосудов. Взаимодействие праймированных нейтрофилов с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) и эндотелиальными клетками является основным, что подтверждается и экспериментальными данными. Доказана связь между васкулитами и инфекцией, LAMP-2-антителами (Lysosomal-associated membrane protein 2, также известный как CD107b) (Cluster of

Differentiation 107b, человеческий ген) и такими новыми маркерами поражения эндотелия, как циркулирующие эндотелиальные клетки и эндотелиальные микрочастицы. Эти маркеры коррелируют с активностью болезни и могут дополнять такие классические тесты, как определение АНЦА. Не исключается, что существует баланс между повреждением эндотелия и его восстановлением, и циркулирующие эндотелиальные клетки могут быть не только маркерами активности болезни, но и играть важную патогенетическую роль [33].

Получены новые данные о нарушении радикал-продуцирующей функции нейтрофилов при АНЦА-ассоциированных васкулитах, которые могут иметь значение для прогнозирования течения заболевания [34].

В 2016 г. были опубликованы Европейские рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, которые содержали 15 основных рекомендаций [35].

Много вопросов к диагнозу болезни Шенлейна–Геноха (Геноха–Шенлейна в американской литературе), которая еще в 1954 г. была названа академиком В.А. Насоновой геморрагическим васкулитом, что наиболее точно отражает его сущность [36]. В то же время термин «геморрагический васкулит», широко используемый отечественными авторами, не нашел достаточного распространения за рубежом, вероятно, в связи с неоднородностью и гетерогенностью данного состояния. Болезнь Шенлейна–Геноха по МКБ-10 относится к III классу «Болезни крови и кроветворных органов» и шифруется в разделе D69.0 «Аллергическая пурпура. (Пурпура: анафилактоидная, Геноха(–Шенлейна), нетромбоцитопеническая (геморрагическая, идиопатическая, сосудистая). Аллергический васкулит)».

Педиатры применяют термин «болезнь Шенлейна–Геноха». Американская коллегия ревматологов еще в 1990 г. определила для пурпуры Шенлейна–Геноха в качестве классификационного критерия начало заболевания в возрасте до 20 лет [37].

Были предложения [38] использовать термин, употребляемый во французской литературе: «системные сосудистые пурпуры». Согласно конференции в Chapel Hill (CHCC2012) по номенклатуре системных васкулитов [11] выделила среди иммунокомплексных васкулитов мелких сосудов пурпуру IgA-васкулит (Шенлейна–Геноха) [11]. Был рекомендован отказ от употребления эпонимов и использование вместо термина «пурпура Шенлейна–Геноха» название «IgA-васкулит», что еще не нашло распространения в отечественной клинической практике.

До настоящего времени не имеется корректного термина для обозначения кожной геморрагической пурпуры у взрослых и, вероятно, целесообразнее оставить термин, предложенный академиком В.А. Насоновой, «геморрагический васкулит» [36] до использования в клинической практике названия «IgA-васкулит».

Вопросы номенклатуры, патофизиологии и патогенетические аспекты ГВ детально изложены в статье С.В. Гуляева и соавт. [39], которая так и называется

«От пурпуры Шенлейна–Геноха до IgA-васкулита». Основным патогенетическим звеном геморрагического васкулита считается гиперпродукция IgA, которая сопровождается нейтрофильной инфильтрацией стенок артериол, капилляров, венул с отложением в них и в гломерулах почек депозитов иммунных комплексов, содержащих полимерный IgA первого подкласса (IgA1). IgA-васкулит относится к иммунокомплексным васкулитам и рассматривается как системный васкулит сосудов мелкого калибра, преимущественно капилляров, венул и артериол, с поражением в основном кожи, а также с вовлечением желудочно-кишечного тракта, суставов и почек по типу IgA-гломерулонефрита [40]. Определяющую роль в патогенезе заболевания играют генетические факторы, в частности HLA-DRB1 [41, 42].

Практические врачи и прежде всего аллергологи хорошо осведомлены о диагностической ценности определения IgE при различных аллергических состояниях. В то же время встречаются случаи, когда повышение содержания IgE не связано с аллергией и остается необъяснимым. Также следует обратить внимание и на повышение содержания IgE у ряда исследуемых нами больных с отрицательными пробами на наличие широкого спектра аллергенов. Обычно таких больных направляют на консультацию к ревматологам с диагнозами «Системное заболевание», «Аутоиммунное заболевание» или «Ревматическое заболевание» неясной этиологии. При этом больные достаточно полно обследованы, но диагноз остается неясным, так как сохраняются лихорадка, поражения кожи и слизистых оболочек, суставов, ЦНС и других органов, при этом серологические маркеры не реагируют, а такие показатели воспаления, как СОЭ и СРБ, а также IgE, резко повышаются.

В МКБ-10 в классе III «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» указан синдром гипериммуноглобулина E (IgE), код D82.4, но, по данным литературы, этот синдром чаще всего сопровождается гиперэозинофилией [43–45], что отсутствовало в наших наблюдениях. Безусловно, требуются дальнейшие серологические и генетические исследования данного феномена.

Приводим описание 7 случаев больных с гипериммуноглобулинемией E и ретроспективный анализ 130 больных ревматического профиля, у которых был определен IgE. Исследование содержания IgE проведено радиоиммунным методом (верхняя граница нормы составила 100,0 кЕД/л) или методом иммуноферментного анализа (норма < 100 МЕ/мл). Эти случаи не соответствуют классическому описанию синдрома гипериммуноглобулина E (IgE) (по МКБ-10 класс III, D82.4).

Ранее нами был опубликован случай редкого заболевания, постановка диагноза которого вызвала значительные трудности [46]. У больного был диагностирован рецидивирующий полихондрит с поражением хрящей ушных раковин, носа, с реактивным артритом голеностопных и коленных суставов, лейкомоидной реакцией миелоидного типа (по МКБ-10 класс XIII, M94.1). При обследовании получены высокие значения IgE —

1014,5 МЕ/мл (при норме <100 МЕ/мл).

Обследованы 6 больных, направленных на консультацию дерматологами для исключения аутоиммунного заболевания с диагнозом «Холодовая крапивница». Обращали на себя внимание невысокие титры широкого спектра антител или их отсутствие, отрицательные пробы на все бытовые, эпидермальные, пылевые и пищевые аллергены, нормальные цифры криоглобулинов, а также постоянно высокие показатели IgE: от 1015 до 2138 МЕ/мл. Эффекта от целого ряда антиаллергических препаратов не было.

В настоящее время предлагают относить эти случаи к группе АВЗ типа криопирин-ассоциированных периодических синдромов (КАПС): семейная холодовая крапивница криопирин-ассоциированная — FCU (Familial Cold Urticaria) [3, 7].

Были ретроспективно проанализированы данные о содержании IgE у 130 ревматических больных: 67 — СВ, 24 — системной красной волчанкой (СКВ) и 39 — ревматоидным артритом (РА) с системными проявлениями. IgE определяли радиоиммунным методом [47].

У 36% больных концентрация IgE превышала верхнюю границу нормы (100 кЕД/л). Гиперпродукция IgE одинаково часто встречалась при СКВ, РА и лейкоцитокластическом васкулите — соответственно в 33%, 33% и 24% случаев, реже при узелковом полиартериите — 18% и неспецифическом аортоартериите — у 8% больных. В то же время при облитерирующем тромбангите увеличение IgE имело место у 46% больных.

Облитерирующий тромбангит (болезнь Бергера) отнесен к болезням системы кровообращения (классу IX, I73.1), что также требует обсуждения о возможности включения его в группу СВ.

При оценке этих случаев отмеченная ретроспективно гипериммуноглобулинемия E вызывает значительный интерес в аспекте новых взглядов на гетерогенность патогенеза ИВЗ.

Выявленный в настоящее время гетерогенный генез ИВЗ, связанный с антиген-индуцированным синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов, определяет новые подходы к их диагностике и лечению с использованием генно-инженерных биологических препаратов [33, 35, 42, 48, 49].

Выделение группы АВЗ служит показанием для генетического исследования этого контингента больных.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки, работа выполнена за счет бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Шилкина Н.П. Системные васкулиты: некоторые дискуссионные аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2015;87(5):100–105. [Shilkina N.P. Systemic vasculitides: Some debatable aspects of the problem. *Therapeutic Archive*. 2015;87(5):100–105. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh2015875100-105
- Насонов Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний че-

- ловека. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):19–27. [Nasonov E.L. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):19–27. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-19-27
- Салугина С.О., Федоров Е.С., Агафонова Е.М. Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):125–132. [Salugina S.O., Fedorov E.S., Agafonova E.M. Monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults: what a rheumatologist should know. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):125–132. (in Russian)] DOI: 10.14412/1995-4484-2019-125-132
- Goldbach-Mansky R., Kastner D.L. Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implication for common illnesses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009;124:1141–51. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.0161
- Мухин Н.А., Богданова М.В., Рамеев В.В., Козловская А.В. Аутовоспалительные заболевания и поражение почек. *Терапевтический архив*. 2017;89(6):4–20. [Mukhin N.A., Bogdanova M.V., Rameev V.V., Kozlovskaya L.V. Autoinflammatory diseases and kidney involvement. *Therapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(6):4–20. (in Russian)]. DOI: 10.14412/terarkh20178964-20
- Papayannopoulos V., Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons. *Trends Immunol.* 2009;30(11):513–521. DOI:10.1016/j.it.2009/07.011
- Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н., Каменец Е.А., Захарова Е.Ю. Аутовоспалительные заболевания в ревматологии — российский опыт. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):271–280 [Salugina S.O., Fedorov E.S., Kuzmina N.N., Kamenets E.A., Zakharova E.Y. Autoinflammatory diseases in rheumatology: Russian experience. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):271–280 (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-271-280
- Рамеев В.В., Козловская Л.В. Аутовоспалительные заболевания: общее понятие, механизмы развития, клиническая картина, подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(2):49–63. [Rameev V.V., Kozlovskaya L.V. Autoinflammatory diseases: general idea, development mechanisms, clinical present. *Nephrology*. 2012;16(2):49–63. (in Russian). DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-2-49-63
- Щербина А.Ю. Аутовоспалительные заболевания — взгляд иммунолога. *Современная ревматология*. 2015;1:48–54. [Shcherbina A.Yu. Autoinflammatory diseases: An immunologist's view. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology J*. 2015;1:48–54. (in Russian)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-48-54>
- Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides. *Arthr. Rheum.* 1994;37(2):187–192.
- Jennette J., Falk R., Bacon P. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides. *Arthr. Rheum.* 2013;65(1):1–11.
- Новиков П.И. Классификация и номенклатура системных васкулитов — международный опыт в исторической перспективе. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(4):57–64. [Novikov P.I. Klassifitsia i nomenklatura sistemnykh vaskulitov-mezhdunarodnyi opit v istoricheskoi perspective / Novikov P.I. Classification and the nomenclature of systemic vasculitides — international experience in the historical perspective. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin. Pharmacol. Ther.* 2013;22(4):57–64. (in Russian)]
- Бекетова Т.В. Современная классификация системных васкулитов. *Терапевтический архив*. 2014;86(5):94–98. [Beketova T.V. The current classification of systemic vasculitides. *Therapeutic Archive*. 2014;86(5):94–98. (in Russian)]
- Алекберова З.С. Болезнь Бехчета (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(1):52–58. [Alekbberova Z.S. Behcet's disease (a lecture). *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):52–58. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1202
- Алекберова З.С. Болезнь Бехчета: этнос и семейная агрегация. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):244–246. [Alekbberova Z.S. Behcet's disease: ethnosc and familial aggregation. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):244–246. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-244-246
- Лисицына Т.А., Алекберова З.С., Голоева Р.Г. Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью/синдромом Бехчета

Дискуссия

- та (EULAR,2018). *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):133–141 [Lisitsina T.A., Alekberova Z.S., Goloeva R.G. New guidelines for the management of patients with Behcet's disease/syndrome (EULAR, 2018). *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):133–141. (in Russian). DOI: 10.14412/1995-4484-2019-133-141]
17. Hatemi G., Christensen R., Bang D., Bodaghi B., Celik A.F., Fortune F., Gaudric J., Gul A., Kötter I., Leccese P., Mahr A., Moots R., Ozguler Y., Richter J., Saadoun D., Salvarani C., Scuderi F., Sfikakis P.P., Siva A., Stanford M., Tugal-Tutkun I., West R., Yurdakul S., Olivieri I., Yazici H. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann. Rheum. Dis*. 2018;77:808–818. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213225
18. Моисеев С.В., Буланов Н.М., Каровайкина Е.А., Носова Н.Р., Макаров Е.А., Зыкова А.С., Кузнецова Е.И., Бородин О.О., Никифорова Н.В., Новиков П.И. Современные представления о болезни Бехчета. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(3):58–66. [Moiseev S.V., Bulanov N.M., Karovaykina E.A., Nosov N.R., Makarov E.A., Zykhova A.S., Kuznetsov E.I., Borodin O.O., Nikiforova N.V., Novikov P.I. Sovremennyye predstavleniya o bolezni Bekhtcheta / Contemporary concepts about Behcet's disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin. Pharmacol. Ther*. 2018;27(3):58–66. (in Russian)]
19. Белов Б.С., Егорова О.Н., Савушкина Н.М., Раденска-Лоповок С.Г. Паникулиты в практике интерниста. *Терапевтический архив*. 2014;86(5):88–92. [Belov B.S., Egorova O.N., Savushkina N.M., Radenska-Lopovok S.G. Panniculitidy v praktike internista / Panniculitides in an internist practice]. *Therapeutic Archive*. 2014:88–92. (in Russian)]
20. Егорова О.Н., Белов Б.С., Глухова С.И., Раденска-Лоповок С.Г. Идиопатический лобулярный паникулит в ревматологической практике: собственные данные. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):339–345. [Egorova O.N., Belov B.S., Glukhova S.I., Radenska-Lopovok S.G. Idiopathic lobular panniculitis in rheumatology practice: the authors' own data. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):339–345. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-339-345
21. Крылов М.Ю., Егорова О.Н., Белов Б.С. Генетические аспекты паникулитов в Российской популяции (пилотное исследование). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):553–556. [Krylov M.Y., Egorova O.N., Belov B.S. Genetic aspects of panniculitis in a Russian population: a pilot study. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):553–556. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-553-556
22. Иванов О.Л. Кожные васкулиты (ангииты). В кн.: *Васкулиты и васкулопатии*. Ярославль: Верхняя Волга, 1999:479–514. [Ivanov O.L. Kozhnyye vaskulity (angiity). V knige: *Vaskulity i vasculopatii/Skin vasculitides (angiitises)* / In the book: *Vasculitides and vasculopathies* Yaroslavl: Upper Volga, 1999:479–514].
23. Klinger H. Grenzformen der periarteriitis nodosa. *Frank Z Pathol*. 1931;42:455–480.
24. Wegener F. Ueber generalisierte septische Gefässerkrankungen. *Verh. Deut. Pathol. Ges*. 1936;29:202–210.
25. Wegener F. Ueber eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. *Beitr. Pathol. Anat.*, 1939;102:30–68.
26. Godman G.C., Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *Arch. Pathol.*, 1954;58,533–553.
27. Falk R., Gross W., Guillevin L. et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthr. Rheum*. 2011;63(4):863–864.
28. Jennette J.C. Nomenclature and classification of vasculitis: lessons learned from granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Clin. Exp. Immunol*. 2011;164(1),7–10.
29. Смирнова И.Г., Буланов Н.М., Зыкова А.С., Макаров Е.А., Новиков П.И., Моисеев С.В. Серопозитивный и серонегативный варианты гранулематоза с полиангиитом: влияние АНЦА на клиническую картину и прогноз заболевания. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):36–40. [Smirnova I.G., Bulanov N.M., Zukova A.S. et al. Seropositivnyy i seronegativnyy variant granulomatosa s poliangiitom: vliyaniye ANTSA na klinicheskuyu kartinyu i prognoz zabolevaniya/ANCA-positive and ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis: influence ANTSA on the clinical picture and the forecast of disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin. Pharmacol. Ther*. 2020;29(1):36–40. (in Russian)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-36-40
30. Семенкова Е.Н. Системные васкулиты. М.: Медицина; 1988:239. [Semenkova E.N. *Sistemnyye vaskulity/Systemic vasculitides*. Moscow: Medicine, 1988.239. (In Russian)]
31. Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(1):70–74. [Novikov P.I., Semenkova E.N., Moiseev S.V. Sovremennaya nomenklatura Systemnykh vaskulitov/Contemporary nomenclature of systemic vasculitides]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin. Pharmacol. Ther* 2013;22(1):70–74. (in Russian)]
32. Жабина Е.С., Моисеев С.В., Новиков П.И., Федоров К.Е. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черга–Страусс): клинические варианты, диагностика и лечение. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(5):85–92. [Zhabina E.S., Moiseev S.V., Novikov P.I., Fedorov K.E. Eosinophilic granulomatous polyangiitis (Churge–Strauss): clinical versions, diagnostics and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin. Pharmacol. Ther*. 2013;22(5):85–92. (in Russian)]
33. Dhaygude A., Erdbruegger U., Haubitz M., Woywodt A. ANCA-associated vasculitis: pathogenesis, novel markers of the disease and emerging therapies. *Minerva Urol. Nefrol*. 2009;61(4):411–43.
34. Шеримова А.Е., Созарукова М.М., Краснова Т.Н., Проскуркина Е.В., Новиков П.И., Мухин Н.А. Радикал-продуцирующая функция нейтрофилов у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(5):37–40 [Sherimova A.E., Sozarukova M.M., Krasnova T.N., Proskurina E.V., Novikov P.I., Mukhin N.A. Radical-producing function of neutrophils in patients with ANTSA-associated vasculitides. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin. Pharmacol. Ther*. 2017;26(5):37–40. (in Russian)]
35. Бекетова Т.В. Европейские (EULAR/ERA-EDTA) рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов 2016. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):12–16. [Beketova T.V. The 2016 European (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the diagnosis and management of ANCA-associated systemic vasculitis. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):12–16. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-12-16
36. Насонова В.А. Клиническая характеристика геморрагического васкулита. Дисс. канд. мед. наук. Москва, 1954. [Nasonova V.A. Clinical characteristic of hemorrhagic vasculitis. *Diss. cand. med. sci*. Moscow, 1954. (in Russian)]
37. Mills J.A., Michel B.A., Bloch D.A. et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch–Schönlein purpura. *Arthr. Rheum*. 1990;33(8):1114–1121.
38. Кривошеев О. Системные сосудистые пурпуры: сложные вопросы классификации и номенклатуры. *Врач*. 2000;5:6–9. [Krivoshcheev O. [Systemnyye sosudistyey purpury: slozhnyye voprosy klassifikatsii i nomenklatury / Systemic vascular purpures: complex questions of classification and nomenclature. *Doctor*. 2000;5:6–9. (in Russian)]
39. Гуляев С.В., Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. От пурпуры Шенлейна–Геноха до IgA-васкулита: патогенетические аспекты болезни. *Терапевтический архив*. 2018;10:109–114. [Guliaev SV, Strizhakov L.A., Moiseev S.V., Fomin V.V. From Schönlein–Henoch purpura to IgA-vasculitis: pathogenetic aspects of the disease. *Therap. arch*. 2018;10:109–114. (in Russian)]. DOI: 10.26442/terakh201890104-114
40. Heineke M.H., Ballering A.V., Jamin A., Ben Mkaddem S., Monteiro R.C., Van Egmond M. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch–Schönlein purpura). *Autoimmun. Rev*. 2017;16(12):1246–1253. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.009
41. Lopez-Mejias R., Castaneda S., Genre F. et al. Genetics of immunoglobulin-A vasculitis (Henoch–Schönlein purpura): An updated review. *Autoimmun. Rev*. 2018;17(3):301–315. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.11.024
42. González-Gay M.A., López-Mejias R., Pina T., Blanco R., Castañeda S. IgA Vasculitis: Genetics and Clinical and Therapeutic management. *Curr. Rheumatol. Rep*. 2018;20(5):24. DOI: 10.1007/s11926-018-0735-3
43. Freeman A.F., Holland S.M. Clinical manifestations, etiology and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. *Pediatr. Res*. 2009;65:32–37. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31819dc8c5
44. Tavassoli M., Abolhassani H., Yazdani R., Ghadami M., Azizi G., Abdolrahim Poor Heravi S., Moeini Shad T., Kokabee M., Movahedi M., Abdshahzadeh H., Gharagozlou M., Rezaei N., Esmaeilzadeh H., Aleyasin S., Aghamohammadi A. The first cohort of Iranian patients with hyper immunoglobulin E syndrome: A long-term follow-up and

- genetic analysis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019;30(4):469–478. DOI: 10.1111/pai.13043
45. Haenen F., Alders M., Dierckx E., Schil P.V., Demeulemeester V., Mortier G., Desager K. A STAT3 mutation in hyper-immunoglobulin E syndrome: A case report. *J. Pediatr Genet.* 2013;2(2):91–6. DOI: 10.3233/PGE-13053
46. Шилкина Н.П., Масина И.В., Осипова С.Ю., Клоков А.В. Рецидивирующий полихондрит в практике ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):253–256. [Shilkina N.P., Masina I.V., Osipova S.Yu., Klokov A.V. Relapsing polychondritis in rheumatologic practice. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(2):253–256. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-253-256
47. Шилкина Н.П., Баранов А.А., Насонов Е.Л., Саморядова О.Б. Иммуноглобулин Е и поражение сосудов при ревматических заболеваниях. Тезисы докладов IV Всесоюзного съезда ревматологов. Минск, 1991:193–194. [Shilkina N.P., Baranov A.A., Nasonov E.L., Samoryadova O.B. Immunoglobulin E and defeat of vessels with the rheumatic diseases. *Theses of the reports of IV Soviet Union congress of revmatology.* Minsk, 1991:193–194. (in Russian)]
48. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(1):68–86. [Nasonov E.L. New possibilities of pharmacotherapie for immunoinflammatory rheumatic diseases: a focus on inhibitors of interleukin 17. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(1):68–86. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
49. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Применение ритуксимаба и других анти-В-клеточных препаратов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019;28(1):7–17. [Nasonov E.L., Lila A.M. Rituximaband other anti-B cell medications the treatment of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Clin. Farm. Ther.* 2019;28(1):7–17. (in Russian)]. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-7-17

Поступила 13.01.2021

**Информация об авторах**

Шилкина Наталия Петровна (Shilkina N.P.) — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ЯГМУ, <https://orcid.org/0000-0002-3982-7588>

Дряженкова Ирина Валентиновна (Dryazhenkova I.V.) — д-р мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части ЧУЗ «КБ „РЖД-Медицина“ г. Ярославль», <https://orcid.org/0000-0001-6263-7435>

Юнонин Игорь Евгеньевич (Yunonin I.E.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЯГМУ, <https://orcid.org/0000-0002-0515-4362>

Четвертакова Жанна Евгеньевна (Chetvertakova Zh.E.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЯГМУ, <https://orcid.org/0000-00023-3982-0171-9482>