

Игишева Л.Н., Пригчина С.С.

Кемеровский государственный медицинский университет,  
 Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,  
 г. Кемерово

## СИСТЕМНЫЙ ВАРИАНТ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ

В данном обзоре изложены современные данные о патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении системного варианта ювенильного артрита. Представлена дифференциальная диагностика патологии с аутовоспалительными заболеваниями.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** аутовоспалительные заболевания; системный вариант ювенильного артрита; синдром Висслера-Фанкони; лихорадка.

**Igisheva L.N., Pritchina S.S.**

*Kemerovo State Medical University,*

*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo*

### SYSTEMATIC JUVENILE ARTHRITIS: A MODERN VIEW ON PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Data about modern pathogenesis, clinical signs, diagnostics and treatment of systematic juvenile arthritis. You can find information about the differentiation diagnosis of disease with a Human Autoinflammatory Disease (HAIDS).

**KEY WORDS:** hereditary autoinflammatory diseases; systematic juvenile arthritis; syhdrom Fanconi-Wissler; feber.

**Ю**венильный артрит (ЮА) — это тяжелое деструктивно-воспалительное заболевание суставов, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет при исключении других ревматических болезней [38]. ЮА относится к категории наиболее значимых в социальном и медицинском аспектах заболеваний в силу своей широкой распространенности, нередком вовлечении в патологический процесс внутренних органов и глаз. ЮА является одной из основных нозологических форм ревматических заболеваний в причине детской инвалидности в мире. Только за последние пять лет в России число инвалидов среди детей с ревматическими заболеваниями увеличилось на 24 %. В структуре инвалидности по ревматическим болезням у детей доля ЮА составляет 58 % (1,1 на 10000). Учитывая рост распространенности, выраженное ухудшение качества жизни пациентов, высокий уровень инвалидизации, сложные взаимодействия нервной, иммунной и эндокринной систем, ЮА остается одной из актуальных проблем педиатрии [8, 9, 21].

Традиционно диагноз ЮА выставляется на основании клинических проявлений суставного синдрома, рентгенологических данных и результатов лабораторных исследований при исключении возможных причин артрита, т.е. является диагнозом исключения. В настоящее время в мировой педиатрической ревматологии существуют 3 термина и 3 соответствующих им

классификации, которые, за определенными исключениями, являются эквивалентами друг друга: классификация **ювенильного ревматоидного артрита** Американской коллегии ревматологов (ACR); классификация **ювенильного хронического артрита**, разработанная Европейской лигой против ревматизма (EULAN); классификация **ювенильного идиопатического артрита**, предложенная Международной лигой ревматологических ассоциаций (ILAR) [18, 24, 32]. Во всех вариантах классификаций одинаковым является наличие трех основных клинических вариантов заболевания: системного, олиго(пауци-)артрикулярного и полиартикулярного артрита. До настоящего времени самым загадочным и сложным в диагностике и лечении остается артрит с системным началом или системный артрит.

Системный артрит — вариант ювенильного идиопатического артрита (сЮИА), который протекает с широким спектром экстраартикулярных проявлений: фебрильной лихорадкой, сыпью, васкулитом, генерализованной лимфаденопатией, миоперикардитом, пневмонитом, полисерозитом [41]. Системный артрит — уникальный в своем роде вариант ЮА, который отличается своими разнообразными формами течения и исходами, от благоприятного до крайне тяжелого. За последнее время накоплено много доказательств ведущей роли врожденного иммунитета в генезе сЮИА [33, 34]. Важнейшее значение в патогенезе сЮИА придают основным медиаторам воспаления, а именно провоспалительным цитокинам — интерлекину-1 (ИЛ-1) и интерлекину-6 (ИЛ-6) [21, 33, 34, 39]. Накопленные знания о влиянии провоспалительных цитокинов отличают сЮИА своей выраженной активностью лабораторного воспалительного ответа и яркой полисиндромальностью от других

#### Корреспонденцию адресовать:

ИГИШЕВА Людмила Николаевна,  
 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,  
 ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.  
 Тел.: +7 (3842) 64-34-71; +7-923-612-09-30.  
 E-mail: igiseval@yandex.ru

вариантов ЮА. Именно они вызывают спектр разнообразных полиорганных экстраартикулярных клинических проявлений [39, 41].

Длительные рецидивирующие атаки лихорадки при сЮИА обусловлены действием первичного пирогена (ИЛ-1), приводящего к гиперпродукции вторичного пирогена, в частности ИЛ-6, определяющего формирование лихорадочной реакции. Под влиянием вторичного пирогена (ИЛ-6), происходит активация циклооксигеназы в нейронах центра терморегуляции головного мозга, что, в свою очередь, вызывает усиленное образование простагландина E<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>) [6, 13, 33, 34]. ИЛ-6 стимулирует продукцию гепатоцитами белков острой фазы воспаления (СРБ, амилоида А и фибриногена), а также конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина [31, 43]. В результате повышенной секреции гепсидина гепатоцитами происходит уменьшение интенсивности всасывания железа в кишечнике и ингибирование его высвобождения из макрофагов, что и является причиной развития тяжелой гипохромной анемии [30]. Гиперпродукция ИЛ-6 блокирует выработку адренокортикотропного гормона и кортизола, а также продукцию гормона роста и прокальцитонина, что приводит, в свою очередь, к развитию слабости, сонливости, снижению эмоционального тонуса и отставанию в росте у детей [30, 31, 43].

Локальные эффекты ИЛ-6, проявляющиеся в мышечно-артикулярной симптоматике, весьма многообразны и связаны с его влиянием на патогенетические механизмы синовита и деструктивного поражения суставов. ИЛ-6 в присутствии растворимого рецептора ИЛ-6 (рИЛ6Р) стимулирует выработку васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) синовиальными фибробластами, тем самым активируя синтез эндотелиоцитами, мононуклеарными клетками и синовиальными фибробластами таких хемокинов, которые в свою очередь способствуют миграции воспалительных клеток в полость сустава. В итоге, под влиянием ИЛ-6 происходит усиление остеокластогенеза и костной резорбции, имеющих центральное значение в прогрессировании эрозивного поражения суставов при ЮИА [1, 13, 33, 34, 39]. В связи с этим, использование рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG, селективно связывающего и подавляющего как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R), в виде препарата тоцилизумаба является в настоящее время стандартом в лечении сЮИА [6, 13, 15, 33, 34, 36, 39, 43].

При обсуждении проблемы неинфекционных воспалительных заболеваний сЮИА достаточно давно занимает особое место. Еще G. Still рассматривал описанный им системный вариант как особую фор-

му болезни, отличную от других своими яркими клиническими и лабораторными проявлениями. В дальнейшем ряд отечественных исследователей обсуждали в своих работах положение, что сЮИА является самостоятельной нозологической формой [4, 5, 10]. В настоящее время, согласно катamnестическим данным пациентов и классификации сЮИА, предложенной североамериканскими ревматологами пересмотра 2011 г., выделены три основных фенотипа: 1) с преобладанием системных проявлений и синовитом разной степени выраженности; 2) с преобладанием суставного поражения и отсутствием значимых системных проявлений; 3) с проявлениями синдрома активации макрофагов [15]. В реальной клинической практике педиатры, детские ревматологи наблюдают два пути исхода сЮИА. При одном варианте происходит эволюция в истинный ювенильный артрит с системным началом и последующей инвалидизацией по состоянию опорно-двигательного аппарата и нередким развитием амилоидоза. При другом варианте болезнь может завершиться спонтанным выздоровлением. И тот и другой варианты сЮИА в дебюте близки по своим клиническим проявлениям и лабораторным данным.

Предложенный в 1897 г. сэром Дж.Ф. Стиллом симптомокомплекс, который носил название «синдром Стилла», по сей день актуален. Он включает: дебют в раннем возрасте, хронический артрит, лихорадку, лимфаденопатию, спленомегалию, полисерозит, анемию, задержку роста. Характерным отличием «синдрома Стилла» стало появление в дебюте заболевания прогрессирующего полиартрита, быстро приобретающего характер генерализованного поражения суставов. При лабораторном обследовании — анемия, лейкоцитоз со сдвигом влево, ускоренная СОЭ [40].

В 1943 г. Н. Wissler, а затем в 1946 г. G. Fanconi охарактеризовали симптомокомплекс, дебютирующий преимущественно в раннем возрасте. Он включал в себя: длительную интермиттирующую лихорадку в утренние часы, начало лихорадки часто совпадало с появлением полиморфных кожных высыпаний с локализацией на туловище и разгибательных поверхностях конечностей, лимфаденопатию, реже — гепатоспленомегалию, полисерозит, артралгии. Суставной синдром, как правило, появлялся отсроченно, характеризовался ограниченным, переходящим олигоартритом. При лабораторном исследовании — нарастающая анемия, лейкоцитоз более  $50 \times 10^{12}/л$  со сдвигом влево, значительно ускоренная СОЭ [12, 45]. При лечении обоих фенотипов сЮИА нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) приводили к кратковременному жаропонижающему эффекту, у 86 % эффективными были глюкокортикостероиды в дозе от 1-1,5 мг/кг/сутки, базисные иммуносупрессивные препараты, такие как метотрек-

#### Сведения об авторах:

ИГИШЕВА Людмила Николаевна, доктор мед. наук, доцент, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; ст. науч. сотрудник, ФГБНУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН, г. Кемерово, Россия. E-mail: igiseval@yandex.ru

ПРИТЧИНА Светлана Сергеевна, аспирант, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: svetlanas.p@mail.ru

сат лишь у части пациентов (от 46-53 %) давали стойкий положительный результат [2, 6, 7, 13, 27, 33, 39, 43]. Не всем пациентам удавалось контролировать болезнь с помощью тоцилизумаба [14, 15, 23, 43]. Таким образом, очевиден разный ответ на терапию.

Вернемся к ведущему проявлению сЮИА в дебюте заболевания — к лихорадке, в связи с которой таким пациентам часто выставлялся диагноз «лихорадка неясного генеза». При исключении инфекционной и онкологической патологии сегодня в круг дифференциальной диагностики сЮИА зарубежными и отечественными авторами рекомендуется включать так называемые аутовоспалительные заболевания (Human Autoinflammatory Disease, HAIDS) [3, 6, 11, 25, 35]. HAIDS — гетерогенная группа редких генетически детерминированных состояний, характеризующихся не провоцируемыми приступами воспаления, манифестирующиеся лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую патологию, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин [25]. В самом конце XX и начале XXI века доказано, что HAIDS обусловлены мутациями в генах, участвующих в реализации иммун-

ного ответа системы врожденного иммунитета [табл.]. Ранее часть из них были известны, как периодические лихорадки. Данная группа заболеваний характеризуется отсутствием аутоантител или антигенспецифических Т-лимфоцитов. Принципиальное отличие HAIDS от классических аутоиммунных заболеваний заключается в том, что активация и поддержание воспаления в системе врожденного иммунитета происходит преимущественно в моноцитах и макрофагах. Т- и В-лимфоцитам, вырабатывающим аутоантитела, которые занимают важное место в развитии классических аутоиммунных заболеваний, отводится второстепенная роль в гетерогенной группе HAIDS [16, 25]. Важным является то, что клиническая и лабораторная картина этой группы заболеваний имеет сходные черты между собой и похожа на проявления сЮИА в дебюте заболевания: рецидивирующие атаки лихорадки, поражение серозных оболочек, мышечно-артикулярная симптоматика, разнообразный характер сыпи, возможное развитие амилоидоза, высокие лабораторные показатели активности воспаления, отсутствие аутоантител или активации аутоспецифических клеток [3, 11, 17, 25]. Особенно важно помнить педиатру, детскому ревматологу о заболе-

**Таблица**  
**Наследственные аутовоспалительные заболевания (HAIDS)**

Группа болезней	Заболевание (год обнаружения)	Расположение гена в хромосоме	Белок	Тип наследования	Год обнаружения гена	
Периодические лихорадки	FMF - семейная средиземноморская лихорадка (1945)	MEFV 16p13.3	Пирин	АР	1997	
	Гипериммуноглобулинемия D (1984)	MVK 12q24	MVK	АР	1998	
	TRAPS - периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (1982)	TNFRSF1A12p13	TNFR1	АД	1999	
Криопирин (NLRP)-связанные заболевания	FCAS - семейный холодовой аутовоспалительный синдром, MWS - синдром Макла-Уэллса, CINCA - хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (1940, 1962, 1982)	NLRP31q44	Крио-пирин	АД	2000	
	FCAS 2 - семейный холодовой аутовоспалительный синдром 2 (2008)	NLRP1214p35	NLRP12	АД	2008	
	Гранулематозные заболевания	Синдром Блау (Blau) (1985)	CARD15/NOD216q12	CARD15	АД	2001
Дефицит протеасом	Накао-Нишимура (Nakajo-Nishimura) - рецидивирующая лихорадка с узелковой эритемоподобной сыпью, липомышечной дистрофией и контрактурой суставов (1993), JMP - синдром, связанный с контрактурой суставов, мышечной дистрофией и панникулитами (2010), CANDLE - хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и лихорадкой (2010)	PSMB8	PSMB8	АД	2010	
	Пиогенные	РАРА-синдром - состояние, характеризующееся пиогенным стерильным артритом в сочетании с гангренозной пиодермией, выраженными акне и фурункулезом (1997)	PSTPIP15q24	PSTPIP1	АД	2002

Примечание: АР - аутосомно-рецессивный, АД - аутосомно-доминантный.

**Information about authors:**

IGISHEVA Lyudmila Nikolaevna, doctor of medical sciences, docent, department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University; senior researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: igiseval@yandex.ru

PRITCHINA Svetlana Sergeevna, postgraduate student, department of pediatric and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: svetlanas.p@mail.ru

ваниях с уже расшифрованной иммуно-генетической основой и разработанными подходами к лечению.

Одним из таких заболеваний является наиболее распространенная форма периодических лихорадок — **семейная средиземноморская лихорадка (FMF)**. В основе лежат мутации в гене MEFV, кодирующем белок пирин, преимущественно экспрессирующийся в клетках миелоидного ряда, в частности в нейтрофилах и моноцитах [17]. Пирин является белком, взаимодействующим с цитоплазматическим мультипротеиновым комплексом (инфламасомой), участвующим в активации синтеза основного провоспалительного цитокина — интерлейкина-1 (ИЛ-1). Клинические проявления: короткие эпизоды лихорадки (24-48 ч) в сочетании с выраженным серозитом, который выражается болевым абдоминальным и торакальным синдромами, рвотой, артритом или артралгиями, рожеподобными высыпаниями. У небольшого числа пациентов формируется картина, напоминающая спондилит, всегда HLA B27 негативный, с минимальными рентгенологическими изменениями [3, 19, 25]. Высокоэффективным препаратом первой линии для лечения данной группы заболеваний является колхицин. Рекомендуемые дозы препарата составляют 0,5 мг/сутки у детей в возрасте до 5 лет, 1 мг/сутки у детей от 5 до 10 лет, 1,5 мг/сутки у детей старше 10 лет. Максимальная суточная доза — 2 мг/сутки [3, 17, 19, 25].

Клинические эпизоды при синдроме **гипериммуноглобулинемии D** длятся от 5 до 7 суток, во время которых отмечаются выраженный болевой абдоминальный синдром в сочетании с рвотой и диареей, высыпания на коже, артралгии, увеличение лимфатических узлов [22, 26]. При гипериммуноглобулинемии D патология связана с частичным снижением активности фермента мевалоновой киназы из-за мутаций в гене MVK, т.е. относится к метаболическим заболеваниям. Мевалоновая киназа — это фермент, участвующий в биосинтезе холестерина. Полное отсутствие активности фермента приводит к развитию тяжелого метаболического заболевания, известного как мевалоновая ацидурия и характеризующегося тяжелым поражением центральной нервной системы (задержка психического развития и атаксия) в сочетании с периодической лихорадкой. Эпизоды лихорадки хорошо отвечают на глюкокортикостероиды, назначаемые по требованию. Кроме того, имеется ряд пациентов с положительным эффектом от применения блокаторов ИЛ-1 (анакинра) и блокаторов фактора некроза опухоли (ФНО) (этанерцепт) [16, 22, 35].

**Периодический синдром (TRAPS-синдром)** — заболевание, связанное с наличием мутаций в гене рецептора ФНО. Классически данное заболевание характеризуется продолжительным эпизодом лихорадки, сопровождающейся конъюнктивитом, артралгиями, миалгиями, болью в животе, сыпью (уртикарная, эритематозная, макуло-папулезная, аннулярная и т.д.). Кроме того, существует ряд специфических симптомов: периорбитальный отек и моноцитарный фасцит, характеризующийся выраженными миалги-

ями без повышения активности креатинфосфокиназы, сопровождается болезненной эритемой [35, 42, 44]. При TRAPS-синдроме, особенно в первые годы болезни, эпизоды лихорадки достаточно продолжительны (от 1 до 3 недель). Затем происходит спонтанная нормализация воспалительной активности, но через 4-6 месяцев развивается стереотипный рецидив лихорадки. Клиническая картина напоминает дебют сЮИА. При лечении TRAPS-синдрома, как и других периодических лихорадок, можно использовать глюкокортикостероиды. Однако часть больных, страдающих частыми приступами лихорадки, становятся стероидзависимыми. Такие больные нуждаются в терапии препаратами второй линии: блокаторы фактора некроза опухоли или блокаторы ИЛ-1 [22, 42, 44].

Группа заболеваний, входящих в **криопирин ассоциированный периодический синдром (CAPS)**, имеет аутосомно-доминантный тип наследования и связана с мутациями в гене NLRP3, который кодирует белок криопирин. Белок NLRP3 является ключевым в активации клеток врожденного иммунитета, а именно моноцитов и макрофагов, через цитоплазматический мультипротеиновый комплекс, играющий важную роль в активации основного провоспалительного цитокина — ИЛ-1. Под влиянием различных триггеров моноциты, имеющие мутацию в NLRP3, начинают синтезировать огромное количество ИЛ-1. Спектр заболеваний представлен несколькими формами. Легкая форма заболевания известна как **семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS)**. В таких случаях у нескольких членов семьи, через несколько часов после воздействия холода, возникают следующие симптомы: уртикарная сыпь, боль в суставах, лихорадка, конъюнктивит, повышение содержания белков острой фазы в крови. Среднетяжелую форму называют **синдромом Макла-Уэллса**. При этой форме заболевания симптомы обнаруживаются также у нескольких членов одной семьи с отчетливым хроническим характером течения и с рецидивирующими эпизодами уртикарной сыпи, артралгий, конъюнктивита. Со временем у больных развивается сенсоневральная тугоухость, а спустя годы у 25 % — такое жизнеугрожающее осложнение, как амилоидоз. Третья, наиболее тяжелая форма CAPS, известна как **синдром NOMID/CINCA**. Заболевание с фенотипом CINCA дебютирует в раннем возрасте и характеризуется выраженными клиническими проявлениями: уртикарной сыпью, поражением суставов с явлениями артрита, костной дисплазией, сенсоневральной тугоухостью, асептическим менингитом, поражением дисков зрительных нервов (папиллоэдема), связанным с наличием внутричерепной гипертензии. Очень важно распознавать таких больных на первом году жизни, еще до развития необратимых изменений центральной нервной системы, и как можно раньше инициировать лечение с целью предотвращения развития тяжелых необратимых осложнений [17, 20, 35]. В лечении данной группы заболеваний высокоэффективным оказался антагонист рецептора ИЛ-1 — анакинра, который используется

в виде ежедневных подкожных инъекций, и моноклональное антитело против ИЛ-1 — канакиумаб, применяющийся подкожно каждые 2 месяца [17].

Подводя итог обзора данных литературы можно заключить, что сЮИА является одним из ярких представителей воспалительных ревматических заболеваний у детей, демонстрирующим наибольшее сходство по клинико-лабораторным проявлениям с рядом HAIDS. У большинства этих болезней провокационные цитокины, такие как ИЛ-1, играют ключевую роль в патогенезе и клинических проявлениях заболевания. Генетический анализ с выявлением мутаций причинных генов имеет важное значение для их верификации, поскольку имеет место фенотипическая схожесть нозологических форм между собой.

Важно отметить, что, несмотря на редкость патологии, у каждого педиатра высок шанс встретить описанные заболевания, которые в большинстве случаев имеют серьезный прогноз. При этом достижения современной молекулярной медицины с использованием блокаторов ИЛ-1 у данной группы пациентов дает хороший эффект.

Накопленный опыт анализа клинико-лабораторных особенностей сЮИА позволяет рассматривать его как самостоятельную или самостоятельные нозологические единицы, вероятно, в группе HAIDS. В связи с этим, становится ясной необходимость проведения дальнейших исследований, разработки новых методов диагностики и лечения, что позволит эффективно контролировать болезнь и улучшить качество жизни детей.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Авдеева, А.С. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные) /А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов //Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 1. – С. 79-84.
2. Алексеева, Е.И. Эффективность различных режимов иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита /Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Д.В. Апаева //Вопросы современной педиатрии. – 2007. – № 6(2). – С. 29-34.
3. Аутовоспалительные заболевания у детей – современный взгляд на проблему /Н.Н. Кузьмина, Е.С. Федоров, Г.Р. Мовсисян и др. //Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 1. – С. 63-75.
4. Исаева, Л.А. Субсепсис аллергический /Л.А. Исаева, И.Е. Шахбазян //БМЭ. – М., 1985. – Т. 24. – С. 335-336.
5. Клинико-параклиническая характеристика субсепсиса Висслера-Фанкони /Л.М. Казакова, Н.Ф. Коровченко, Н.С. Каркашина и др. //Педиатрия. – 1985. – № 8. – С. 52-54.
6. Лихорадочный синдром в практике педиатра-ревматолога: от симптома к диагнозу /Н.Н. Кузьмин, Г.Р. Мовсисян, С.О. Салугина и др. //Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 1. – С. 60-72.
7. Никишина, И.П. Метотрексат в терапии ювенильного артрита. Пособие для врачей /И.П. Никишина, С.Р. Родионовская. – М., 2006.
8. Оценка функционального состояния популяции российских больных ревматоидным артритом по данным исследования RAISEr /И.А. Андрианова, О.М. Фоломеева, Е.Л. Насонов и др. //Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 3. – С. 15-23.
9. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита /А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, М.Н. Диатропова и др. //Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 2. – С. 71-82.
10. Руководство по детской ревматологии /Е.С. Жолобова, И.Е. Шахбазян, О.В. Улыбина; под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 162-245.
11. Салугина, С.О. Аутовоспалительный синдром – «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии /С.О. Салугина, Н.Н. Кузьмина, Е.С. Федоров //Педиатрия. – 2012. – № 5. – С. 120-132.
12. Фанкони, Г. Руководство по детским болезням /Г. Фанкони, А. Вальгран. – М., 1960. – 347 с.
13. Федоров, Е.С. Роль цитокиновой сети в регуляции воспаления при различных вариантах ювенильного артрита /Е.С. Федоров, С.О. Салугина, Н.Н. Кузьмина //Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 3. – С. 74-89.
14. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у больных тяжелым системным ЮИА /Е.И. Алексеева [и др.] //Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 3. – С. 24-32.
15. American College of Rheumatology. Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features /T. Beukelman [et al.] //Arthritis Care Res. – 2011. – V. 63, N 4. – P. 465-482.
16. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood /F. Yalcinkaya, S. Ozen, Z. B. Ozcarar et al. //Rheumatology (Oxford). – 2009. – V. 48(4). – P. 395-398.
17. Autoinflammatory syndromes /M. Galeazzi, G. Gasbarrini, A. Ghirandello et al. //Clin. Exp. Rheumatol. – 2006. – V. 24(suppl. 40). – P. 79-85.
18. Brewer, E.J. Current proposed revision of JRA criteria /E.J. Brewer, J. Bass, J. Baum //Arthr. Rheum. – 1997. – V. 20, Suppl. – P. 195.
19. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: Literature review and consensus statement /T. Kalinich, D. Haffer, T. Niehues et al. //Pediatr. – 2007. – V. 119. – P. 474-483.
20. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever /A. Livneh, P. Langevitz, D. Zemer et al. //Arthritis Rheum. – 1997. – V. 40(10). – P. 1879-1885.
21. Disease activity, delayed menarche and bone mineralisation juvenile rheumatoid arthritis /A. Lura Ui, V. Gertoni, M. Ga Uiiuraf et al. //EULAR. – 2005. – SATQ336; Health care provision in pediatric rheumatology in Germany national rheumatologic database.
22. Drenth, J. P. Hereditary periodic fever /J. P. Drenth //N. Engl. J. Med. – 2001. – V. 345(24). – P. 1748-1757.
23. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase iii trial /S. Yokota [et al.] //Lancet. – 2008. – V. 371, N 9617. – P. 998-1006.
24. European League Against Rheumatism. EULAR Bulletin No. nomenclature and classification of arthritis in children. – Basel: National Zeitung AG, 1977.
25. Fietta, P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes /P. Fietta //Acta Biol. Ateneo Parmense. – 2004. – V. 75. – P. 92-99.
26. Frenkel, J. Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinaemia D /J. Frenkel //Rheumatology (Oxford). – 2001. – V. 40(5). – P. 579-584.
27. Glucocorticoids in paediatric rheumatology /A. Ravelli, B. Lattanzi, A. Consolaro et al. //Clin. Exp. Rheumatol. – 2011. – V. 29(68). – P. 148-152.
28. Goldfinger, S.E. Colchicine for familial Mediterranean fever /S.E. Goldfinger //N. Engl. J. Med. – 1972. – V. 287(25). – P. 1302.
29. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes /G. Grateau //Rheumatol. – 2004. – V. 43. – P. 410-415.
30. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin /E. Nemeth, S. Rivera, V. Gabayan et al. //J. Clin. Invest. – 2004. – V. 113. – P. 1271-1276.
31. Interleukin-6 is a centrally acting endogenous pyrogen in the rat /N.J. Rothwell, N.J. Busbridge, R.A. Lefevre et al. //Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1991. – V. 69. – P. 1465-1469.
32. International League of Associations Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. /R.E. Petty, T.R. Southwood, P. Manners et al. //J. Rheumatol. – 2004. – V. 31. – P. 390-392.

33. Martini, A. Systemic juvenile idiopathic arthritis /A. Martini //Autoimmun. Rev. – 2012. – V. 12(1). – P. 56-59.
34. Mellins, E.D. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions /E.D. Mellins, C. Macaubas, A.A. Grom //Nat. Rev. Rheumatol. – 2011. – V. 7. – P. 416-426.
35. Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review /N. Ter Haar, H. Lachmann, S. Ozen et al. //Ann. Rheum. Dis. – 2013. – V. 72(5). – P. 678-685.
36. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome /M. Gattorno, M.A. Pelagatti, A. Meini et al. //Arthritis Rheum. – 2008. – V. 58(5). – P. 1516-1520.
37. Ramanan, A.V. Does systemic-onset juvenile idiopathic arthritis belong under juvenile idiopathic arthritis /A.V. Ramanan, A.A. Grom //Rheumatology (Oxford). – 2005. – V. 44(11). – P. 1350-1353.
38. Revision of the Proposed Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis. Durban, 1997. /R.E. Petty, T.R. Southwood, J. Baum et al. //J. Rheumat. – 1998. – V. 25, N 10. – P. 1991-1994.
39. Seasonal variation in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis in Israel /Y. Uziel [et al.] //J. Rheumatol. – 1999. – V. 26, N 5. – P. 1187-1189.
40. Still, G. On a form of chronic joint disease in children /G. Still //Medico Chirurgical Transactions. – London, 1897. – V. 80. – P. 47-59.
41. Textbook of paediatric rheumatology. 6th /Ed. J. Cassidy, R. Petty (eds.). – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011.
42. Toro, J.R. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations /J.R. Toro /Arch. Dermatol. – 2000. – V. 136(12). – P. 1487-1494.
43. Toxicity and efficacy of escalating dosages of recombinant human interleukin-6 after chemotherapy in patients with breast cancer or non-small-cell lung cancer /G.J. Veldhuis, P.H.B. Willemsse, D.T. Sleijfer et al. //J. Clin. Oncol. – 1995. – V. 13. – P. 2585-2593.
44. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder /K.M. Hull, E. Drewe, I. Ak-sentijevich et al. //Medicine (Baltimore). – 2002. – V. 81(5). – P. 349-368.
45. Wissler H. Helv. //Paediatr. Acta. – 1958. – V. 13. – P. 405.

\* \* \*