Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверила: д.м.н, проф. Емельянчик Е.Ю.

Реферат

На тему: « Аутовоспалительные синдромы у детей»

Выполнила: врач-ординатор Макарова И.А.

г. Красноярск, 2022 год

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

1. **Список сокращений**
2. **Введение**
3. **Определение и понятие аутовоспаления**
4. **Диагностический подход к пациентам с подозрением на аутовоспалительное заболевание**
5. **Синдром Маршалла**
6. **Семейная средиземноморская лихорадка**
7. **Синдром гипериммуноглобулинемии D**
8. **Периодический синдром**
9. **Криопиринассоциированный периодический синдром**
10. **Заключение**
11. **Список литературы**

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

**PFAPA – Синдром PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis)**

**ССЛ - Семейная средиземноморская лихорадка**

**HIDS - Синдром гипериммуноглобулина D или дефицит мевалонаткиназы (Hyperimmunoglobulin D syndrome)**

**мевалоновой ацидурии (МА)**

**TRAPS - Периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли**

**CAPS - Криопирин-ассоциированный периодический синдром**

**FCAS - семейный холодовый аутовоспалительный синдром**

**MWS - синдром Макла-Уэллса**

**CINCA - хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром**

**NOMID - младенческое мультисистемное воспалительное заболевание**

**Введение**

Аутовоспалительные заболевания характеризуются рецидивирующими лихорадками и клиническими признаками нарушения врожденного иммунитета и могут поражать различные системы органов. Концепция аутовоспалительного заболевания возникла после определения семейной средиземноморской лихорадки и периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли. Считалось, что эта новая группа заболеваний отличается от стандартной концепции аутоиммунных заболеваний, которая относительно лучше известна с точки зрения основных признаков, таких как дефекты врожденного иммунитета и отсутствие антител. Лучшее понимание генетических и патогенетических механизмов этой относительно новой группы заболеваний было достигнуто за последние 20 лет с момента их первой диагностики, что привело к некоторым изменениям в концепции аутовоспалительных заболеваний. Недавнее определение классифицирует аутовоспалительные заболевания как широкий спектр заболеваний с различными клиническими особенностями, в основном сопровождающихся изменениями врожденного иммунитета и редко гуморального иммунитета. Спектр аутовоспалительных заболеваний быстро расширяется благодаря последним достижениям в области молекулярных наук и генетики.

Аутовоспалительные заболевания представляют собой семейство расстройств, определяемых аберрантной стимуляцией воспалительных путей

без вовлечения аутоиммунитета, направленного на антиген. Их можно разделить на моногенные и полигенные типы. Моногенные аутовоспалительные синдромы - это синдромы с выявленными генетическими мутациями, такими как семейная

Средиземноморская лихорадка, синдром периодической лихорадки, связанный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), дефицит мевалонаткиназы

или синдром гипериммуноглобулина D, синдромы периодической лихорадки, связанные с криопирином (CAPS), пиогенный гангренозный артрит, пиодермия и синдром акне (ПАПА), дефицит рецепторов интерлейкина-10 и интерлейкина-10, дефицит аденозиндезаминазы 2 и детский саркоидоз. Те, у кого нет выявленной генетической мутации, известны как полигенные и включают, среди прочего, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, идиопатический рецидивирующий острый перикардит, синдром Бехчета, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит и воспалительные заболевания кишечника. Аутовоспалительные расстройства определяются повторяющимися эпизодами или стойкой лихорадкой, сыпью, серозитом, лимфаденопатией, артрит и повышенное содержание реактивов острой фазы, и, таким образом, могут клинически имитировать инфекции. Большинство моногенных аутовоспалительных синдромов присутствует в детском возрасте. Однако из-за их редкости, разнообразного и неспецифического проявления и относительно нового генетического распознавания диагностика обычно затягивается.

**Определение и понятие аутовоспаления**

На сегодняшний день было предложено несколько определений для описания этой группы редких заболеваний. Термин «аутовоспалительные заболевания» впервые был описан National Institutes of Health как системные заболевания, характеризующиеся непровоцирующими приступами, без высокотитрирующих антител и антиген-специфических Т-лимфоцитов. В 2010 году Кастнер и соавторы определили аутовоспалительные заболевания как «клинические расстройства, характеризующиеся аномально усиленным воспалением, опосредованным преимущественно клетками и молекулами врожденной иммунной системы, со значительной предрасположенностью хозяина». В 2017 году Wekell et al.  модифицировал это определение следующим образом: «аутовоспалительные заболевания — это иммунологические заболевания, определяемые аномально усиленным воспалением, вызванным нарушением регуляции молекул и клеток врожденной иммунной системы с предрасположенностью хозяина в качестве необходимых и достаточных критериев, часто связанных с активацией адаптивной иммунной системы и потенциально с иммунными дисфункциями, такими как восприимчивость к инфекциям, аутоиммунитет или неконтролируемое гипервоспаление». Наконец, в 2018 году Международная исследовательская организация по детской ревматологии (PRINTO) определила аутовоспалительные заболевания как «клинические расстройства, вызванные дефектом(ами) или дисрегуляцией врожденной иммунной системы.

### Диагностический подход к пациентам с подозрением на аутовоспалительное заболевание

Лихорадка является одной из наиболее частых причин госпитализации в детском возрасте, при этом основной причиной лихорадки у детей являются инфекции. Первым шагом в оценке ребенка с лихорадкой является определение лихорадки и ее характеристик. Следует иметь в виду, что родители могут субъективно преувеличивать симптомы, и если родители жалуются на периодические лихорадки, следует запросить объективно заполненный дневник лихорадки. Дневник лихорадки является полезным инструментом для подтверждения лихорадки и выявления таких ее форм, как периодическая, рецидивирующая или продолжительная.

В случае рецидивирующей или периодической лихорадки следует собрать подробный анамнез пациента и его семьи и провести тщательное физикальное обследование. Тем не менее, учитывая редкость аутовоспалительных заболеваний, следует учитывать другие возможные причины периодической или рецидивирующей лихорадки, такие как рецидивирующие инфекции, злокачественные новообразования, иммунодефициты, такие как циклическая нейтропения. Более того, лихорадка может быть косвенным признаком синдрома Мюнхгаузена, и, соответственно, врачи должны проявлять бдительность в отношении каждого ребенка с рецидивирующей лихорадкой. В то время как задержка развития, ограничение роста и госпитализация в анамнезе по поводу тяжелых инфекций в первую очередь указывают на возможный иммунодефицит, ночная потливость, ночные боли, потеря веса, генерализованная лимфаденопатия или гепатоспленомегалия могут указывать на злокачественные новообразования. С другой стороны, признаками, указывающими на аутовоспалительные заболевания, являются нормальные модели роста и развития, бессимптомность между эпизодами, положительный семейный анамнез и история подобных эпизодов.

### Синдром Маршалла(PFAPA)

Синдром PFAPA является одним из наиболее распространенных синдромов периодической лихорадки, наблюдаемых в детстве. Однако этиология и генетическая основа этого уникального заболевания до сих пор неясны.  Эпизоды синдрома PFAPA обычно имеют четкую периодичность, что позволяет родителям предсказать возникновение следующего эпизода.

Генетический фон этого синдрома до сих пор является важной темой для обсуждения и исследований. Хотя в литературе сообщается о высокой частоте положительного семейного анамнеза у пациентов с синдромом PFAPA, что свидетельствует о возможной генетической передаче, Di Gioia et al. не смогли определить причинный ген, проведя исследования секвенирования всего экзома, и они предположили, что PFAPA связан с олигогенным или комплексным наследованием различных генетических и негенетических факторов

Хотя сообщалось о спорадических случаях заболевания у взрослых, заболевание обычно возникает у детей в возрасте до 5 лет. Периодическая лихорадка является наиболее заметным признаком заболевания. Лихорадка обычно сопровождается афтозным стоматитом, фарингитом и аденитом. Эпизоды часто заканчиваются в течение недели и повторяются каждые 2-8 недель.  Периодичность эпизодов, как правило, исчезает в течение болезни, удлиняются межприступные интервалы и, наконец, эпизоды прекращаются через 3–5 лет после начала заболевания. Примечательно, что у детей с синдромом PFAPA не происходит задержки развития и роста. Лихорадка при синдроме PFAPA может достигать 39-40°C, обычно не поддается жаропонижающим средствам. Несмотря на высокую температуру, дети не выглядят больными, и это важный ключ к постановке диагноза PFAPA. Экссудативный тонзиллофарингит или тонзиллит является еще одним важным признаком заболевания и часто возникает вместе с афтозным стоматитом. Оральные проявления болезни обычно быстро исчезают в течение дня после однократного приема стероидов. Кроме того, во время приступов болезни обычно наблюдается шейный лимфаденит, чаще всего двусторонний и болезненный. Поскольку увеличенный шейный лимфаденит является одним из клинических проявлений синдрома гипериммуноглобулина D (HIDS) — другого аутовоспалительного заболевания, его иногда неправильно диагностируют как синдром PFAPA. Таким образом, HIDS следует рассматривать у пациентов с PFAPA, не отвечающих на тонзиллэктомию.

PFAPA диагностируется на основании клинических данных. Наиболее часто используемыми диагностическими критериями синдрома PFAPA являются модифицированные критерии Маршалла. В соответствии с этими критериями диагноз основывается на регулярно повторяющейся лихорадке с ранним началом (<5 лет), отсутствии циклической нейтропении, полном бессимптомном промежутке между эпизодами, нормальном развитии и росте и наличии хотя бы одного из следующих трех критериев: афтозный стоматит, шейный лимфаденит и фарингит.

Eurofever/PRINTO предложили новые наборы критериев классификации синдрома PFAPA с чувствительностью 97% и специфичностью 93% .

***Критерии синдрома PFAPA Eurofever/PRINTO***

Наличие не менее семи критериев из:

Наличие

* Фаринготонзиллит
* Эпизоды лихорадки продолжительность 3-6 дней
* Шейный лимфаденит
* Переодичность

Отсутствие

* Диареи
* Боли в груди
* Кожной сыпи
* Артрита

PFAPA является доброкачественным состоянием и обычно проходит спонтанно после 5 лет, но повторяющиеся эпизоды могут утомлять родителей и ребенка, заставляя их искать лечение от болезни. Немногие препараты доказали свою эффективность при лечении синдрома PFAPA. Примечательно, что рекомендуемыми вариантами лечения этого заболевания являются колхицин, циметидин, витамин D, терапия антиинтерлейкином 1 (IL-1) и тонзиллэктомия. Хотя было отмечено, что стероиды очень эффективны в прекращении приступов. Учитывая возможные побочные эффекты стероидов, их не следует использовать рутинно. Ответ на стероиды может быть принят в качестве ключа для диагностики синдрома PFAPA. Было показано, что колхицин эффективен в снижении частоты эпизодов с более выраженным эффектом у пациентов с мутацией MEFV в некоторых исследованиях. Таким образом, колхицин следует рассмотреть в терапии перед выполнением тонзиллэктомии у определенного процента пациентов с PFAPA, особенно в регионах, эндемичных по ССЛ. Тонзиллэктомия — еще один вариант лечения синдрома PFAPA. В литературе сообщается, что эффективность тонзиллэктомии составляет 92%. Поскольку синдром PFAPA является доброкачественным заболеванием, тонзиллэктомию следует подробно обсудить с семьей во время принятия решения.

### Семейная средиземноморская лихорадка

ССЛ является наиболее распространенным наследственным аутовоспалительным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующимся повторяющимися приступами лихорадки и полисерозитом. Болезнь чаще всего встречается у населения, проживающего в бассейне Средиземного моря, с наибольшей распространенностью среди сефардов, евреев, армян, турок и арабов.

MEFV , кодирующий белок пирин, является геном, вызывающим заболевание. Сообщается, что частота носителей составляет примерно 1/6 среди сефардских евреев, 1/5 среди армян и 1/8-1/5 среди турок.  Хорошо известно, что, в отличие от других заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, классический фенотип ССЛ может отмечаться у больных, несущих только одну мутацию MEFV и даже не имеющих мутаций MEFV. Поэтому роль генного анализа в диагностике ограничена, и его обычно используют для предсказания прогноза или течения заболевания.

У большинства пациентов заболевание возникает в детстве, причем первый эпизод заболевания обычно происходит в течение первых 10 лет жизни. Сообщается, что средний возраст начала заболевания составляет 3-9 лет. Для него характерны лихорадка и приступы болей в животе, напоминающие острый живот. Вопреки номенклатуре, в которой эти заболевания называются синдромами периодической лихорадки, более точно определить эпизоды заболевания как рецидивирующие, а не периодические. Тем не менее, эпизоды обычно разрешаются в течение 72 часов. Эпизоды у детей часто начинаются внезапно без каких-либо продромальных явлений и заканчиваются спонтанно. Несмотря на различные типы эпизодов заболевания, наиболее распространенным клиническим фенотипом является совокупность лихорадки, болей в животе и суставных изменений.

Примечательно, что лихорадка является одним из наиболее часто встречающихся признаков заболевания. Несмотря на то, что это может быть единственной находкой, она часто сопровождается по крайней мере одним из других симтомов. Еще одним важным признаком заболевания является сильная боль в животе, напоминающая острый живот. Поскольку боль в животе очень сильная, у большинства пациентов во время приступов ошибочно диагностируется острый аппендицит, и до постановки диагноза ССЛ проводят аппендэктомию. Причиной боли в животе является асептический серозит, который также вызывает боль в груди, которая может быть вызвана перикардитом или плевритом. Другим частым признаком заболевания является поражение суставов, и это может быть единственным проявлением болезни. Типичное поражение суставов вызывает неэрозивный, немигрирующий моно- или олигоартрит нижних конечностей, который спонтанно разрешается в течение недели. О хроническом артрите сообщалось у 2-5% пациентов. Над пораженным суставом можно наблюдать характерный признак **эритематозная сыпь**. Кроме того, сообщалось о серонегативном сакроилеите у пациентов с ССЛ. Наиболее частым кожным признаком при ССЛ является **рожистоподобная эритема**, которая обычно отмечается на тыльной поверхности стопы. Кроме того, при ССЛ сообщалось об орхите и асептическом менингите. **Миалгия** — еще один важный симптом, часто отмечаемый у пациентов с ССЛ. Помимо явного симптома ССЛ, миалгия также может быть признаком затяжной фебрильной миалгии. Это редкое васкулитное проявление заболевания, которое характеризуется симметричной сильной мышечной болью, болезненностью, повышенными реагентами острой фазы, нормальным уровнем мышечных ферментов, положительной реакцией на стероиды и отсутствием суставных изменений

Помимо затяжной фебрильной миалгии, у больных ССЛ наблюдается увеличение частоты других *васкулитов*, таких как пурпура Шенлейна Геноха, узелковый полиартрит, синдром Бехчета и даже некоторых других воспалительных заболеваний, таких как ювенильный идиопатический артрит, псориаз и воспалительные заболевания кишечника.

Диагноз ССЛ ставится на основании клинических данных. Тестирование на наличие мутаций не требуется. Поскольку ССЛ представляет собой старейшее аутовоспалительное заболевание, было предложено несколько классификаций и диагностических критериев. Наиболее известны и используются критерии Тель ха-Шомер и Ялчинкая-Озен. Согласно критериям Ялчинской-Озена, для постановки диагноза необходимы как минимум два из следующих пяти критериев: **лихорадка, боль в животе, боль в груди, олигоартрит и положительный семейный анамнез по ССЛ**. Более того, эти клинические симптомы должны наблюдаться не менее трех раз и должны длиться от 6 до 72 часов, чтобы считаться критерием. Недавно PRINTO предложил два новых набора критериев классификации (комбинированный и клинический). Основное отличие новых критериев от прежних — включение генотипа пациента.

**Комбинированные критерии**

Наличие патогенных (или вероятно патогенных) вариантов MEFV (гомозиготных или транс-(или биаллельных) компаунд-гетерозиготных) и по крайней мере одного из следующих признаков:

* приступы продолжительностью 1-3 дня
* Артрит .
* Боль в груди
* Боль в животе

ИЛИ Наличие в транссоставной гетерозиготности по одному патогенному варианту MEFV и одному варианту с неопределенной значимостью (US) или биаллельной ВМС или гетерозиготности по одному патогенному варианту MEFV и как минимум двум из следующих критериев:

* приступы продолжительностью 1-3 дня
* Артрит
* Боль в груди
* Боль в животе

**Клинические критерии**

Не менее шести из следующих девяти:

Наличие

* Восточно-средиземноморская этническая принадлежность
* Приступы продолжительностью 1-3 дня
* Боль в груди
* Боль в животе
* Артрит

 Отсутствие

* Афтозный стоматит
* Крапивница
* Макулопапулезная сыпь
* Болезненная лимфаденопатия

Основной целью лечения ССЛ является предотвращение амилоидоза — наиболее серьезного осложнения заболевания. Примечательно, что колхицин является основой лечения ССЛ.  Рекомендуемая доза составляет 0,5 мг (или 1 мг) для детей до 5 лет, 0,5–1 мг для детей от 5 до 10 лет и 1–1,5 мг для детей старше 10 лет. Максимальная доза колхицина для детей составляет 2 мг в сутки. В случае неконтролируемых эпизодов приема колхицина в дозе 2 мг в сутки следует оценить соблюдение режима лечения. Другие варианты лечения, такие как биологические препараты, следует рассматривать у пациентов, не реагирующих на максимально переносимую дозу колхицина, для предотвращения амилоидоза.  В случае резистентного к колхицину заболевания рекомендуются препараты против ИЛ-1, такие как анакинра и канакинумаб.

### Синдром гипериммуноглобулинемии D или дефицит мевалонаткиназы

HIDS является аутосомно-рецессивным аутовоспалительным заболеванием. Это заболевание вызвано мутациями в гене MVK , который кодирует мевалонаткиназу, фермент, играющий решающую роль в биосинтезе холестерина.  Мутации MVK приводят к уменьшению нижестоящего продукта мевалонаткиназного пути, вызывая секрецию IL-1β с последующим аутовоспалением.

Тяжесть заболевания сильно коррелирует с остаточной ферментативной функцией. Активность фермента MVK при MVK - HIDS снижена до 1-8% от нормы, тогда как при мевалоновой ацидурии (МА) она ниже 1% . MVK -HIDS — более легкое состояние, характеризующееся лихорадочными эпизодами в сочетании с неспецифической кожной сыпью, шейным лимфаденитом, артритом или артралгией, выраженными желудочно-кишечными жалобами, иногда спровоцированными вакцинацией или инфекциями. Эпизоды обычно длятся 3-7 дней и повторяются каждые 4-6 недель. Частота и тяжесть эпизодов уменьшаются с возрастом. Вопреки номенклатуре заболевания, у 28% пациентов нет повышенных уровня иммуноглобулина D. С другой стороны, MA является более тяжелым, характеризуется эпизодами, подобными эпизодам дефицита мевалонаткиназы-HIDS, но с хроническим течением заболевания. Кроме того, при МА редко можно наблюдать умственную отсталость, дисморфические признаки и задержку развития.

В соответствии с недавно предложенными классификационными критериями *для постановки диагноза* необходимо наличие **патогенных** (или вероятно патогенных) **вариантов MVK** (гомозиготных или транссоставных гетерозиготных) и хотя бы одного из следующих симптомов: **желудочно-кишечные симптомы, шейный лимфаденит и афтозный стоматит**.

Исходя из клиники для установки диагноза требуется наличие не менее трех из шести критериев:

* Начало в возрасте до 1года
* Симтомы со стороны желудочно-кишечного тракта
* Болезненная лимфаденопатия
* Афтозный стоматит
* Триггеры
* Макулопапулезная сыпь

Сообщалось, что чувствительность и специфичность новых критериев составляют 98% и 100% соответственно.

Было показано, что кортикостероиды эффективны в уменьшении симптомов, особенно во время эпизодов. Если стероиды не могут подавить обострения, следует рассмотреть возможность лечения биологическими агентами, такими как анти-ИЛ-1 агенты или анти-ФНО агенты.

### Периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли

TRAPS — это аутовоспалительное заболевание с рекуррентной лихорадкой, скелетно-мышечными симптомами, изменениями на кожи и глазными симтомами. Хотя его точная распространенность неизвестна, оно считается наиболее распространенным аутовоспалительным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования.

Возбудителем заболевания является ген TNF Receptor Super Family 1A (TNFRSF1A) , расположенный на хромосоме 12. Мутации TNFRSF1A делятся на следующие две группы: структурные и неструктурные мутации. Сообщается, что структурные мутации, особенно затрагивающие цистеиновые связи, связаны с более тяжелым заболеванием и повышенным риском амилоидоза. Наиболее распространенными мутациями, обнаруженными у пациентов с TRAPS, являются T50M и T50K, связанные с водородными связями.

TRAPS может поражать большинство систем органов и давать весьма вариабельные клинические проявления. Наиболее характерным признаком заболевания являются повторяющиеся приступы лихорадки, которые обычно длятся 1-3 недели и повторяются каждые 6 недель. Продолжительность заболевания часто длительнее, чем при других аутовоспалительных заболеваниях. Эпизоды заболевания обычно начинаются с мышечных спазмов или миалгии, за которыми следуют лихорадка, кожная сыпь, артралгия, артрит и поражение глаз. Наиболее часто кожная сыпь представляет собой мигрирующую, центростремительную и *эритематозную сыпь*. Сыпь обычно наблюдается на группе мышц с признаками миалгии. Мигрирующая миалгия является одним из наиболее важных признаков заболевания и выявляется у большинства пациентов. Кроме того, могут наблюдаться глазные симптомы, такие как боль в глазах, конъюнктивит, неврит зрительного нерва и увеит. *Периорбитальный отек* является патогномоничным для TRAPS, поэтому его следует исследовать у каждого пациента с периодической лихорадкой. *Полисерозит* является еще одним четко определенным признаком заболевания и может быть единственным проявлением заболевания. Могут присутствовать сильные *боли в животе и грудной клетке*. Кроме того, в литературе сообщается о *рецидивирующем перикардите* как о единственном проявлении у некоторых пациентов с TRAPS. Кроме того, могут наблюдаться неэрозивный моно- или олигоартрит, сакроилеит, головная боль, боль в мошонке, стриктура уретры и поведенческие изменения.

Как и при других аутовоспалительных заболеваниях, наиболее серьезным осложнением заболевания является амилоидоз. Сообщается, что риск амилоидоза увеличивается, особенно при наличии структурных мутаций, влияющих на остатки цистеина.

Хотя были предложены различные критерии диагностики TRAPS, самым последним из них является Eurofever/PRINTO. Сообщалось, что чувствительность и специфичность новых критериев составляют 95% и 99% соответственно.

**Критерии**

Наличие патогенных (или вероятно патогенных) вариантов TNFRSFIA (гетерозиготы) и один из следующих:

* Продолжительность лихорадки более 7 дней
* Миалгия
* Мигрирующая сыпь
* Периорбитальный отек
* Отягощенный семейный анамнез

Или наличие варианта неопределенной значимости TNFRSFIA и не менее двух из следующих:

* Продолжительность лихорадки более 7 дней
* Миалгия
* Мигрирующая сыпь
* Периорбитальный отек
* Отягощенный семейный анамнез

*Клинические критерии*

Критерий постановки диагноза ≥5 баллов

* Продолжительность лихорадки более 7 дней (2балла)
* Лихорадка 5-6 дней (1балл)
* Мигрирующая эритема (1балл)
* Периорбитальный отек (1балл)
* Миалгий (1 балл)
* Отягощенный семейный анамнез (1балл)

Отсутствие

* Афтозный стоматит (1балл)
* Фаринготонзиллит (1балл)

Основной целью лечения является срочный контроль активности заболевания для устранения болезни, предотвращения повреждений, связанных с лечением, и повышения качества жизни пациентов. Хотя нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) оказывают некоторое симптоматическое воздействие, но не купируют приступы. Стероиды обычно успешно купируют приступы при использовании в дозе 0,5-1 мг/кг; однако у большинства пациентов их эффективность со временем снижается, и их длительное применение не рекомендуется из-за серьезных побочных эффектов. Более того, сообщается, что стероиды не предотвращают амилоидоз, и часто заболевание рецидивирует после прекращения лечения. Было отмечено, что этанерцепт эффективен в предотвращении приступов и снижении дозы стероидов у некоторых пациентов с TRAPS. Эффективность лечения этанерцептом со временем снижается, и, как правило, в процессе требуется другой биологический препарат.  Другие препараты против TNF, такие как инфликсимаб и адалимумаб, неэффективны и могут парадоксальным образом усиливать приступы. Другая группа препаратов, используемых для лечения TRAPS, — это анти-ИЛ-1 агенты. Анакинра и канакинумаб эффективны как в остановке, так и в предотвращении приступов.

### Криопирин-ассоциированный периодический синдром

Kриопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС) представляют собой группу редких аутовоспалительных заболеваний, которая включает семейный холодовый аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла-Уэллса (MWS) и хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA ), известный также под названием младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID). Эти три подтипа считаются спектром заболевания, а не отдельными объектами. Эти три болезни представляют собой континуум по степени тяжести: FCAS является легким заболеванием, CINCA/NOMID – наиболее тяжелым, а больные MWS имеют промежуточный фенотип.

Все три подтипа заболевания отражают различные уровни тяжести заболевания и имеют как общие, так и уникальные признаки. Лихорадка, гриппоподобные симптомы, сыпь, а также поражение глаз и центральной нервной системы могут наблюдаться во всех трех подтипах. Эпизоды заболевания обычно начинаются с лихорадки, слабости и неспецифических симптомов, напоминающих грипп. Примечательно, что при FCAS эпизоды обычно заканчиваются в течение суток, тогда как при MWS и CINCA/NOMID они могут продолжаться в течение трех и более дней. Кроме того, при CINCA/NOMID у некоторых пациентов сообщается о стойком течении воспаления с периодическими обострениями.

*Кожные высыпания* часто являются первым признаком заболевания. Высыпание чаще всего представляют собой мигрирующую макулезно-папулезную сыпь (по типу крапивницы), которая, как правило, не сопровождается зудом. Хотя крапивница является наиболее частым кожным проявлением, также могут наблюдаться эритематозная сыпь, отечные папулы и бляшковидные изменения кожи. Гистопатологическая оценка сыпи, похожей на крапивницу, выявляющая отсутствие тучных клеток, помогает подтвердить, что эти высыпания не являются настоящей крапивницей. FCAS, ранее известный как «семейная холодовая крапивница», характеризуется повторяющимися короткими эпизодами лихорадки, сыпи и боли в суставах, которые провоцируются воздействием низких температур.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата являются еще одним важным признаком заболевания. Несмотря на то, что боль в конечностях, миалгия и артралгия могут наблюдаться при всех формах заболевания, *артрит* часто наблюдается при MWS и CINCA/NOMID и может быть эрозивным у пациентов с CINCA/NOMID. В редких случаях у пациентов могут развиваться деформации костей из-за неконтролируемого роста надколенников, суставного хряща или эпифиза длинных костей, и это аномальное костеобразование не реагирует на лечение анти-ИЛ-1, в отличие от других симптомов заболевания.

*Прогрессирующая потеря слуха* является одним из основных признаков у пациентов с MWS и CINCA/NOMID, но ее можно предотвратить и даже частично регрессировать при своевременном лечении. Частота встречаемости 70%, манифестирует в детском возрасте. Как и другие симптомы заболевания, тяжесть *глазных симптомов* увеличивается от FCAS до CINCA/NOMID. Увеит, отек диска зрительного нерва и атрофия зрительного нерва были зарегистрированы при CINCA/NOMID и редко при MWS.

Поражение центральной нервной системы является важным проявлением данных заболеваний. Поражение центральной нервной системы было обнаружено у 50% их пациентов с КАПС. Наиболее легкой формой поражения центральной нервной системы является головная боль, которая может наблюдаться при всех подтипах заболевания. Хронический асептический менингит и повышенное внутричерепное давление являются одними из частых проявлений у пациентов с CINCA/NOMID. Симптомы, связанные с этим состоянием, меняются по интенсивности и включают хронические головные боли, иногда рвоту, раздражительность у детей раннего возраста и папиллоэдему, которую можно выявить путем исследования глазного дна (вид специализированного офтальмологического обследования). Примечательно, что хроническое лептоменингеальное воспаление может вызывать спайки и гидроцефалию. Задержка развития, судороги, инсульт и окклюзия сосудов являются другими проявлениями заболевания со стороны центральной нервной системы.

Последними предложенными классификационными критериями КАПС являются критерии Eurofever/PRINTO. Исследователи предложили два набора критериев. Примечательно, что один набор состоит только из клинических критериев, которые представляют собой модифицированную версию критериев классификации Kuemmerle-Deschner et al., тогда как у другого есть генетические и клинические проблемы. Сообщалось, что чувствительность и специфичность этих критериев составляют 100%.

**Критерии постановки диагноза**

Наличие патогенных (или вероятно патогенных) вариантов NLRP3 (гетерозиготы) и присутствует хотя бы одно из следующего:

* Поражение глаз (конъюнктивит, увеит, склерит)
* Нейросенсорная тугоухость
* Уртикарная сыпь

Или

Наличие варианта неопределенной значимости гена NLRP3 (гетерозиготы) и не менее двух из следующих признаков:

* Уртикарная сыпь
* Поражение глаз (конъюнктивит, увеит, склерит)
* Нейросенсорная тугоухость

**Клинические критерии постановки диагноза**

Наличие хот бы двух из следующих признаков:

* Уртикарная сыпь
* Эпизоды вызваны холодом/стрессом
* Хронический асептический менингит
* Нейросенсорная тугоухость
* Скелетные аномалии (эпифизарные разрастания, лобные бугры)

Отсутсвие

* Афтозный стоматит
* Фаринготонзиллит

Как и при всех других аутовоспалительных заболеваниях, основной целью лечения является срочный контроль активности заболевания, предотвращение связанных с лечением осложнений и повышение качества жизни пациентов.

Поскольку повышение уровня цитокинов IL-1 играет решающую роль в патогенезе заболевания, соответствующий подход к лечению заключается в противодействии эффекту IL-1. Различные исследования показали эффективность анакинры, канакинумаба и рилонацепта у пациентов с КАПС.

**Заключение**

В заключении, важно еще раз подчеркнуть, что аутовоспалительные заболевания — это группа наследственных и мультифакториальных заболеваний, связанных с гиперактивацией клеток врожденного иммунитета. В большинстве заболеваний этой группы ИЛ 1 играет ключевую роль. Количество аутовоспалительных заболеваний увеличивается с каждым днем. Поэтому эти заболевания следует рассматривать при наличии патологии кожи и опорно-двигательного аппарата с сопутствующей периодической или рецидивирующей лихорадкой в ​​детском возрасте. Все еще возникают сложности при выявлении и постановки данных диагнозов, ввиду неосведомленности медицинских работников и редкости данных заболеваний. И на данномэтапе современная наука не нашла эффективных препаратов для лечения аутовоспалительных синдромов у детей.

**Список литературы**

1. Yıldız M, Haşlak F, Adrovic A, Barut K, Kasapçopur Ö. Autoinflammatory Diseases in Childhood. Balkan Med J. 2020 Aug 11;37(5):236-246. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.4.82. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32338845; PMCID: PMC7424192.
2. Navallas M, Inarejos Clemente EJ, Iglesias E, Rebollo-Polo M, Zaki FM, Navarro OM. Autoinflammatory diseases in childhood, part 1: monogenic syndromes. Pediatr Radiol. 2020 Mar;50(3):415-430. doi: 10.1007/s00247-019-04536-9. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32065272.
3. Pankow A, Feist E, Baumann U, Kirschstein M, Burmester GR, Wagner AD. Was ist gesichert in der Therapie von autoinflammatorischen Fiebererkrankungen? [What is confirmed in the treatment of autoinflammatory fever diseases?]. Internist (Berl). 2021 Dec;62(12):1280-1289. German. doi: 10.1007/s00108-021-01220-9. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34878558; PMCID: PMC8653393.
4. Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences. Rheumatol Int. 2019 Jan;39(1):29-36. doi: 10.1007/s00296-018-4105-2. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30019226.
5. Demirkaya E, Saglam C, Turker T, Koné-Paut I, Woo P, Doglio M, Amaryan G, Frenkel J, Uziel Y, Insalaco A, Cantarini L, Hofer M, Boiu S, Duzova A, Modesto C, Bryant A, Rigante D, Papadopoulou-Alataki E, Guillaume-Czitrom S, Kuemmerle-Deschner J, Neven B, Lachmann H, Martini A, Ruperto N, Gattorno M, Ozen S; Paediatric Rheumatology International Trials Organisations (PRINTO); Eurofever Project. Performance of Different Diagnostic Criteria for Familial Mediterranean Fever in Children with Periodic Fevers: Results from a Multicenter International Registry. J Rheumatol. 2016 Jan;43(1):154-60. doi: 10.3899/jrheum.141249. Epub 2015 Nov 15. PMID: 26568587.
6. Аutoinflammatory syndromes, clinical features, diagnostics, management. (Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (2): 55–64)