

## Аутовоспаление — новая концепция, новые нозологии. Как распознать и что делать?

С.О. Салугина, Е.С. Федоров

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», 115522, Москва, Российская Федерация

## Autoinflammation is a new concept, new nosologies. How to recognize it and what to do?

S.O. Salugina, E.S. Fedorov

Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Moscow, Russian Federation

Аутовоспалительные заболевания объединяются в большую группу патологий генетической или мультифакторной природы, характеризующихся ранним дебютом, повторными эпизодами системного воспаления (лихорадка, сыпь, повышение уровня острофазовых белков), не связанного с инфекциями или другими более распространенными причинами у детей. Нередко у больных отягощен семейный анамнез: встречаются аналогичные случаи среди членов семьи. Полиморфизм клинических проявлений аутовоспалительных заболеваний обуславливает необходимость мультидисциплинарного подхода; их изучением занимаются во всем мире врачи различных специальностей: педиатры, иммунологи, аллергологи, ревматологи, гематологи и др.

В статье освещены вопросы диагностики и дифференциальной диагностики, клинико-лабораторных проявлений, генетической диагностики, осложнений, терапевтических подходов, алгоритмов более быстрой постановки диагноза, ранней и своевременной терапии. Затронутые вопросы касаются, в основном, наиболее изученных и чаще других встречающихся в реальной клинической практике периодических лихорадок у детей: семейная средиземноморская лихорадка, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, периодический лихорадочный синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли-альфа, синдром дефицита мевалонат-киназы.

**Ключевые слова:** дети, моногенные аутовоспалительные заболевания, периодические лихорадки, диагностика, генетика

**Для цитирования:** Салугина С.О., Федоров Е.С. Аутовоспаление — новая концепция, новые нозологии. Как распознать и что делать? Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(6): 116–126. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-116-126

Autoinflammatory diseases are grouped into a large group of pathologies of a genetic or multifactorial nature, characterized by early onset, repeated episodes of systemic inflammation (fever, rash, increased levels of acute phase proteins), unrelated to infections or other more common causes in children. Patients often have a family history that is burdened: there are similar cases among family members. The polymorphism of clinical manifestations of autoinflammatory diseases necessitates a multidisciplinary approach; They are studied all over the world by doctors of various specialties: pediatricians, immunologists, allergologists, rheumatologists, hematologists, etc. The article highlights the issues of diagnosis and differential diagnosis, clinical and laboratory manifestations, genetic diagnosis, complications, therapeutic approaches, algorithms for faster diagnosis, early and timely therapy. The issues raised relate mainly to the most studied and most common recurrent fevers in children in real clinical practice: familial Mediterranean fever, cryopyrin-associated recurrent syndromes, recurrent febrile syndrome associated with mutation of the tumor necrosis factor alpha receptor gene, mevalonate kinase deficiency syndrome.

**Key words:** children, monogenic autoinflammatory diseases, periodic fevers, diagnosis, genetics

**For citation:** Salugina S.O., Fedorov E.S. Autoinflammation is a new concept, new nosologies. How to recognize it and what to do? Ros Vestn Perinatol i Peditr 2025; 70:(6): 116–126 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-116-126

Аутовоспалительные заболевания представлены широким спектром патологий генетической и мультифакторной природы, характеризующихся повторяющимися эпизодами «беспричинного» системного воспаления [1–4]. Более 25 лет прошло с тех пор, как на рубеже XX–XXI веков в медицине была озвучена новая концепция — учение об аутовоспалении и аутовоспалительных заболеваниях, сфор-

мулированная Д. Кастнером в 1998 году. Согласно этой концепции, аутовоспаление — это патологическое состояние, развивающееся вследствие генетически детерминированной аномальной активации врожденного иммунитета, при котором, в отличие от классического воспалительного процесса, отсутствует провоцирующий фактор в виде повреждения или инфекции [4]. Путь к формированию учения об аутовоспалительных заболеваниях был длительным и начинался с выделения и клинического описания отдельных нозологий. Так, на примере одного из вариантов наследственных периодических лихорадок — TRAPS-синдрома (от англ. TNF-Receptor-Associated Periodic Syndrome) в 1999 году был впервые сформулирован термин «Аутовоспалительные заболевания» [5, 6]. В эту группу вошли редкие, генетически детерминированные состояния или моногенные аутовоспалительные заболевания, характеризующиеся

© Салугина С.О., Федоров Е.С., 2025

Адрес для корреспонденции: Салугина Светлана Олеговна (автор, ответственный за переписку) — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой; ORCID: 0000-0003-3689-431X

E-mail: pafon1@yandex.ru

Федоров Евгений Станиславович — к.м.н., с.н.с. лаборатории ревматических заболеваний детского возраста Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой. ORCID: 0000-0002-2282-1745  
115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А

непровоцируемыми приступами воспаления и проявляющиеся лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин [5, 6]. Со временем были предложены и другие определения, однако они не вполне удовлетворяли исследователей и практиков. Основываясь на анализе литературы и собственном научно-клиническом опыте нами предложено определение аутовоспалительных заболеваний как группы заболеваний моногенной и мультифакторной природы, в основе которых лежит патология системы врожденного иммунитета с неадекватным ответом на молекулы, ассоциированные с патогенами. В первую очередь в нее вошли периодические наследственные лихорадки. В последующем в эту группу были включены и такие заболевания, как болезнь Стилла взрослых, ювенильный артрит с системным началом и другие заболевания, имеющие сходную симптоматику, но для которых не было найдено каких-либо генетических причин [7]. В 2008 году группой педиатров-ревматологов был создан международный проект Eurofever Project, в рамках которого осуществляется регистрация пациентов с аутовоспалительными заболеваниями из различных стран и исследовательских центров, изучаются их особенности, разрабатываются критерии диагностики и подходы к терапии [8]. К 2024 году в международный регистр Eurofever включено более 5000 пациентов из 44 стран, 135 центров со всего мира. В настоящее время перечень моногенных аутовоспалительных заболеваний представлен более чем 50 наследственными заболеваниями, и он постоянно обновляется.

Частым и практически обязательным симптомом аутовоспалительных заболеваний является фебрильная лихорадка: преимущественно периодическая или реже аperiodическая. Продолжительность лихорадочного эпизода и спокойного периода между ними может навести врача на мысль о вероятном диагнозе. Другими общими симптомами могут быть разнообразные поражения кожи и ее придатков (уртикарные, пятнисто-папулезные, эритематозные и др.), серозных оболочек (асептический перитонит, плеврит, перикардит, менингит), суставов (артриты, артралгии), вовлечение системы мононуклеарных фагоцитов (лимфаденопатия, гепатоспленомегалия) [2, 3]. Активные клинические проявления при абсолютном большинстве моногенных аутовоспалительных заболеваний сопровождаются повышением острофазовых лабораторных маркеров, прежде всего С-реактивного белка, который является своеобразным лабораторным «термометром», измеряющим активность заболевания, а также СОЭ и сывороточного амилоида А (САА), в крови выявляется лейкоцитоз с нейтрофилезом, тромбоцитоз, анемия, отсутствуют ауоантитела (антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор и др.). Нормальные показатели острофазовых маркеров в момент клинической активности позволяют

с высокой долей вероятности отвергнуть диагноз аутовоспалительного заболевания. Это наиболее справедливо в отношении классических моногенных аутовоспалительных заболеваний.

### Дифференциальная диагностика

Пациенты с описанными выше воспалительными симптомами могут встретиться в практике врачей разных специальностей: педиатров, иммунологов, инфекционистов, ревматологов и др. Ввиду неспецифичности проявлений, наличия системного воспалительного процесса необходимо проведение тщательной дифференциальной диагностики с исключением более частых причин воспаления у детей. Особенно это актуально на ранних этапах болезни (в первые 6 месяцев — 1 год). В круг дифференцируемых состояний обязательно включаются инфекционные процессы, отдельно следует выделить новую коронавирусную инфекцию, в том числе с манифестацией мультисистемного воспалительного синдрома. Особого внимания заслуживают заболевания, сопровождающиеся системными проявлениями в сочетании с кожными высыпаниями, что, особенно у детей, также требует исключения широкого круга заболеваний. К ним обязательно относятся онкогематологическая патология и солидные опухоли. Различные варианты первичных иммунодефицитных состояний, в том числе генетически обусловленные, могут проявляться сходными симптомами. Кроме того, исключаются и другие состояния, такие как воспалительные заболевания кишечника, синдром Кавасаки, ряд ревматических и неревматических патологий. В связи с многообразием проявлений этим пациентам проводится углубленное обследование, как правило, в условиях многопрофильного педиатрического стационара, в котором участвуют врачи разных специальностей. Спектр проводимых мероприятий хорошо знаком специалистам и включает бактериологические, серологические обследования, обязательное морфологическое исследование костного мозга, кожи, лимфоузлов, эндоскопические манипуляции и др. Все это подробно отражено в современных клинических рекомендациях [9–11].

Важно подчеркнуть, что диагноз моногенных аутовоспалительных заболеваний обсуждается только после исключения целого ряда заболеваний, более часто встречающихся в общей педиатрической практике:

- инфекции (вирусные, бактериальные, паразитарные);
- онкологические заболевания (лейкозы, лимфопролиферативные заболевания, солидные опухоли, нейробластома и др.);
- первичные иммунодефицитные состояния;
- воспалительные заболевания кишечника;
- ревматические заболевания (острая ревматическая лихорадка, системная красная волчанка,

ювенильный артрит с системным началом, болезнь Стилла взрослых, ювенильный дерматомиозит, системные васкулиты, синдром Кавасаки и др.);

— хроническая крапивница, другие уртикарные васкулиты, в том числе гипокомплементемический васкулит;

— мультифакторные аутовоспалительные заболевания (болезнь Стилла взрослых, ювенильный артрит с системным началом, синдром Шнитцлер, синдром активации макрофагов).

Среди моногенных аутовоспалительных заболеваний наиболее изученными состояниями являются 4 периодических лихорадочных синдрома, к которым относятся семейная средиземноморская лихорадка, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, периодический лихорадочный синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли-альфа, синдром дефицита мевалонат-киназы. Между собой указанные синдромы также нередко очень похожи, поэтому необходимо представлять особенности каждого из них.

### Семейная средиземноморская лихорадка

Первым и модельным заболеванием среди моногенных аутовоспалительных заболеваний явилась семейная средиземноморская лихорадка. В советской и франкоязычной литературе для обозначения этого заболевания длительное время использовался термин «Периодическая болезнь» (*Maladie periodique*). Начало клинического изучения заболевания уходит корнями в Средневековье, когда великий армянский врач Мхитар Гераци, живший в XII веке, в своем труде «Утешение при лихорадках» описал клиническую картину семейной средиземноморской лихорадки. В Новое время пациента с периодической лихорадкой описал У. Геберден [12]. По-настоящему открытие заболевания состоялось в XX веке, когда семейная средиземноморская лихорадка была заново «переоткрыта» Т.С. Janeway и Н. Mosenthal в 1908 году и S. Siegal в 1945 году [13, 14]. Но эти сообщения не привлекли в тот момент должного внимания. Прорыв в изучении семейной средиземноморской лихорадки состоялся после публикации Н.А. Reimann в 1948 году [15]. Семейная средиземноморская лихорадка — одна из самых частых периодических лихорадок и по сути является моделью для изучения моногенных аутовоспалительных заболеваний [16]. Семейная средиземноморская лихорадка ассоциирована с мутациями в гене *MEFV* и имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Генетические дефекты приводят к активации пириновой инфлам-масы и избыточной продукции интерлейкина (IL)-1 $\beta$ . Заболевание наиболее часто регистрируется в регионах средиземноморского бассейна, связано с определенными этносами. Частота встречаемости семейной средиземноморской лихорадки у армян, турок, евреев-сефардов, арабов составляет 1:500 —

1:1000, в других регионах встречается реже, отмечается также среди народов Закавказья, Северного Кавказа, в Крыму, даже у русских. Ориентировочное расчетное число случаев в России составляет около 3700, реже встречается в Японии, Индии, Южной Европе, Южной Америке.

Клинико-лабораторная картина представлена типичными короткими (до 72 часов) повторными эпизодами лихорадки, серозитов (боли в животе, грудной клетке), артрита, кожные проявления чаще в виде рожеподобной эритемы с преимущественной локализацией в области голеностопных, коленных суставов (рис.1). Частота приступов варьирует от еженедельных до нескольких раз в год. У больных семейной средиземноморской лихорадкой могут быть также геморрагические высыпания и сочетание с IgA-ассоциированным васкулитом («пурпура Шенлейна-Геноха»), с узелковым полиартериитом, а также с ревматическими заболеваниями (ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, анкилозирующий спондилит, сакроилеит, болезнь Бехчета и др.). Одним из редких, но ярких и тяжелых проявлений является затяжная фебрильная миалгия [16].

### Периодический лихорадочный синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли-альфа (TRAPS-синдром)

Развитие синдрома TRAPS связано с мутацией в гене *TNFRSF1A*, кодирующем рецептор фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) 1 типа, заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Пациенты с синдромом TRAPS характеризуются рецидивирующей лихорадкой, абдоминальными и суставными болями, артритом, плевритом, при-



Рис. 1. Рожеподобная эритема в области голеностопного сустава у пациента с семейной средиземноморской лихорадкой  
Fig. 1. Erysipeloid erythema in the ankle in a patient with familial Mediterranean fever



ступы иногда напоминают атаки при семейной средиземноморской лихорадке, но в отличие от последней могут длиться от одной до нескольких недель. Весьма характерными признаками являются болезненные мигрирующие эритемы (рис. 2а), отражающие фасцит, кольцевидные высыпания с фестончатыми краями и периорбитальный отек (рис. 2б, в), реже встречается увеит и ирит. Характерно повышение СОЭ, С-реактивного белка, сывороточного амилоида А, фибриногена и других острофазовых маркеров особенно в момент атаки. Между приступами клинические проявления и воспалительная активность, как правило, отсутствуют, хотя воспаление может сохраняться субклинически [2, 3, 17, 18].

### Периодический синдром с гипериммуноглобулинемией D, или синдром дефицита мевалонат-киназы (синдром HIDS/MKD)

Периодический синдром с гипериммуноглобулинемией D, или синдром HIDS/MKD (от англ. Hyper IgD Syndrome/ Mevalonate Kinase Deficiency) — периодический синдром, обусловленный мутацией в гене *MVK*. Тип наследования синдрома аутосомно-рецессивный. Заболевание связано с дефицитом фермента мевалонат-киназы [19, 20]. Описано 2 типа синдрома: 1 тип — тяжелая мевалоновая ацидурия, связанная с почти полным отсутствием активности фермента и, чаще встречающийся в практике ревматолога, тип 2 — классический синдром HIDS, протекающий более благоприятно. Для синдрома характерен ранний дебют (первое полугодие жизни), типичные атаки длятся 4–7 дней, повторяются с частотой от 1 раза в 1–2 недели до нескольких эпизодов в год. Симптомы кроме лихорадки включают гастроинтестинальные проявления, в том числе абдоминальные боли, тошноту, рвоту, лимфаденопатию, афты во рту, реже на гениталиях, артралгии, миалгии, спленомегалию, могут быть неспецифические кожные проявления в виде макулезных и макулопапулезных элементов, которые появляются во время приступа, быстро исчезают. У пациентов с синдромом HIDS/MKD определяется повышенный уровень IgA, IgD (с этим связано одно из его назва-

ний — гиперIgD синдром), однако нет корреляции с активностью заболевания, данный тест не используется в настоящее время для оценки тяжести заболевания и эффективности терапии. Повышен уровень мевалоновой кислоты в моче, острофазовые маркеры. Более выраженные изменения и тяжесть состояния отмечаются при мевалоновой ацидурии [19, 20]

### Криопирин-ассоциированные периодические синдромы

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы обусловлены мутацией в гене *NLRP3*, характеризуются аутосомно-доминантным наследованием, представлены тремя известными фенотипами в зависимости от тяжести проявлений: наиболее легкий — семейный холодовой аутовоспалительный синдром, или семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria — FCAS/FCU); синдром Макл-Уэллса (Muckle-Wells Syndrome — MWS) — самый тяжелый по своим проявлениям и осложнениям хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром, или хроническое младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease — CINCA/NOMID) [21]. В классификации аутовоспалительных заболеваний криопирин-ассоциированные периодические синдромы представляют группу заболеваний, характеризующихся сочетанием системного воспаления и уртикарных высыпаний [7]. Кожная симптоматика также характерна и представлена уртикарными высыпаниями, очень напоминающими крапивницу, однако при морфологическом исследовании не имеет ее характерных признаков (рис. 3а, б). Частота поражения кожи при криопирин-ассоциированных периодических синдромах достигает 85–97%, при этом 89% имеют уртикароподобные элементы [21, 22].

У пациентов с семейной холодовой крапивницей низкие температуры окружающей среды вызывают воспалительные приступы, которые проходят в течение нескольких часов (до 24–48), в то время как «крапивница» у пациентов с синдромом Макл-Уэллса и храни-



Рис. 2. Эритема (а), кольцевидные высыпания (б), периорбитальный отек и эритема (в) у пациентов с TRAPS-синдромом

Fig. 2. Erythema (a), ring-shaped rashes (б), periorbital edema and erythema (в) in patients with TRAPS

ческим младенческим мультисистемным воспалительным заболеванием, как правило, не вызвана холодом, возникает без видимых причин и может сопровождать пациентов на протяжении всей их жизни. Их трудно отличить от обычной холодовой крапивницы, в связи с большим внешним сходством их необходимо дифференцировать от крапивницы острого и хронического течения. Помощь в дифференциальной диагностике может оказать определение острофазовых маркеров. Другими проявлениями криопирин-ассоциированных периодических синдромов являются лихорадка, глазные симптомы (конъюнктивиты, увеит, кератит) (рис. 3в), нейросенсорная тугоухость, патология центральной нервной системы, суставов [2, 3, 21, 23]. Характерно повышение уровня острофазовых маркеров (СОЭ, С-реактивного белка, сывороточного амилоида А). Отмечаются общеконституциональные симптомы (вялость, утомляемость, снижение работоспособности), миалгии, артралгии, артриты, артропатии, которые могут быть доброкачественными при синдроме Макл-Уэллса, а при хроническом младенческом мультисистемном воспалительном заболевании носят деформирующий характер с функциональными ограничениями [23]. Наблюдается патология глаз в виде рецидивирующих конъюнктивитов и доброкачественного увеита у пациентов с синдромом Макл-Уэллса до тяжелого повреждения всех отделов глаза с развитием слепоты при хроническом младенческом мультисистемном воспалительном заболевании, нейросенсорная тугоухость, развивающаяся в подростковом и молодом взрослом возрасте при синдроме Макл-Уэллса и практически сразу после рождения у пациентов с хроническим младенческим мультисистемным воспалительным заболеванием. Особенностью течения у последних является развитие тяжелой неврологической патологии, рецидивирующих асептических менингитов, гидроцефального синдрома, отставание в физическом и умственном развитии (рис. 4) [23].

#### Диагностика моногенных аутовоспалительных заболеваний

В связи с трудностями диагностики у пациентов отмечается выраженная задержка постановки диагноза, иногда составляющая десятки лет (рис. 5) [8, 19]. По данным Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой большинство пациентов с моногенными аутовоспалительными заболеваниями манифестировали в первые 5–10 лет жизни, более ранний возраст дебюта отмечен у пациентов с криопирин-ассоциированными перио-

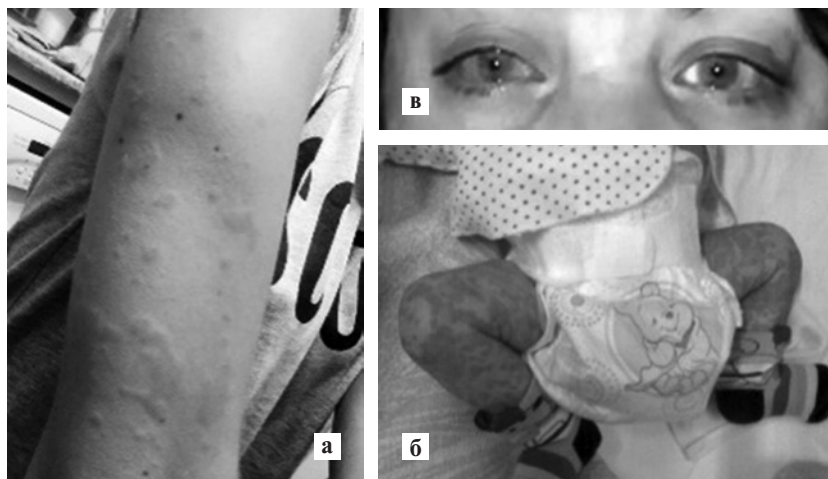


Рис. 3. Уртикарные высыпания у пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (а, б), конъюнктивит у пациентки с Muckle-Wells Syndrome (в)

Fig. 3. Urticaria in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (а,б), conjunctivitis in a patient with Muckle-Wells Syndrome (в)



Рис. 4. Гидроцефальный синдром, форма черепа у пациента с хроническим младенческим мультисистемным воспалительным заболеванием CINCA/NOMID

Fig. 4. Hydrocephalus syndrome, the shape of the skull in a patient with Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease

дическими синдромами и синдромом HIDS/MKD. Задержка постановки диагноза у половины больных составила более 5 лет, у 24,7% — более 10 лет, наиболее быстрая постановка диагноза отмечена у больных с семейной средиземноморской лихорадкой.

Поворотным этапом в развитии учения о воспалении явилось открытие в 1997 году практически одновременно двумя группами исследователей (французской и международной) генетической природы семейной средиземноморской лихорадки, связи заболевания с мутациями гена *MEFV* [24, 25]. Впервые было показано, что периодические лихорадки могут иметь генетическую природу с мен-

делирующим/моногенным типом наследования. В последующем 1997–1998 гг. были открыты гены, мутации которых ответственны за развитие синдрома TRAPS (ген *TNFRSF1A*), периодического синдрома с гипериммуноглобулинемией D (ген *MVK*), а в 2001 году — общего для криопирин-ассоциированных периодических синдромов гена *NLRP3*, что позволило показать, что эти три формы криопирин-ассоциированных периодических синдромов, ранее считавшихся самостоятельными нозологиями, есть по сути различные фенотипы одного наследственного заболевания [6, 26–28].

К настоящему времени генетическая диагностика моногенных аутовоспалительных заболеваний стала более доступной и расширила свои возможности. При исследовании используются различные методы: поиск генетических вариантов в «горячих точках», т.е. зонах гена, где наиболее часто выявляются мутации, как, например, в 10 экзоне для гена *MEFV*; секвенирование всего гена по Сангеру; проведение исследования на таргетных панелях NGS, включающих на современных этапах уже более 500 генов. В ряде случаев проводится полноэкзомное/полногеномное секвенирование (рис.6).

В настоящее время зарегистрировано большое число различных генетических вариантов (мутаций), ответственных за развитие семейной средиземноморской лихорадки (406), криопирин-ассоциированных периодических синдромов (303), TRAPS-синдрома (184), синдрома HIDS (285). Список их ежегодно пополняется в базе регистра INFEVERS и других базах [29]. Проведение молекулярно-генетического анализа является очень важным моментом для постановки диагноза моногенных аутовоспалительных заболеваний. На наш взгляд, без генетического подтверждения достоверный диагноз (за исключением хронического младенческого мультисистемного воспалительного заболевания) установлен быть не может. Современные классификации моногенных аутовоспалительных заболеваний учитывают генетический вариант заболевания (табл. 1) [30].

В диагностике существенную помощь могут оказать такие дополнительные обследования

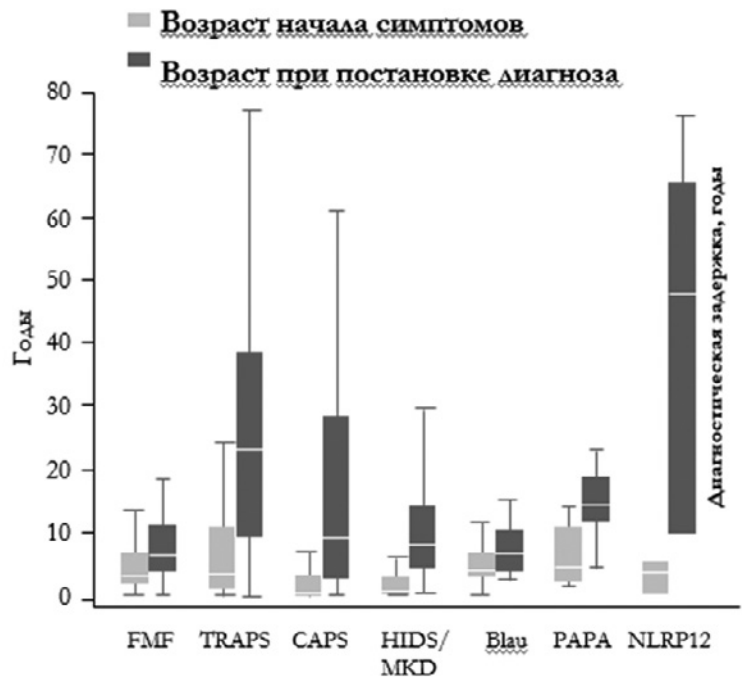


Рис. 5. Задержка постановки диагноза у пациентов с моногенными аутовоспалительными заболеваниями (адаптировано из N. Toplak с соавт. 2012) [8]  
Fig. 5. Delayed diagnosis in patients with monogenic AIDS (adapted from Toplak N. et al. 2012) [8]

как биомикроскопия глаза, аудиограмма, биопсия кожи, морфологическое исследование на амилоидоз [9–11].

#### Осложнения моногенных аутовоспалительных заболеваний

Основное жизнеугрожающее осложнение моногенных аутовоспалительных заболеваний — АА-амилоидоз, вторичный вариант амилоидоза, который развивается при различных хронических воспалительных заболеваниях, в том числе при аутоиммунных. Клинически данная форма амилоидоза проявляется нефропатией, постоянно нарастающей протеинурией и присоединением со временем хронической или острой почечной недостаточности. Диагноз подтверждается гистологически. В редких случаях АА-амилоидоз почек является «первым» проявлением моногенных аутовоспалительных заболеваний. Сывороточный амилоид А — белок острой фазы, содержание которого в крови повышается при воспалении, является предшественником АА-амилоида [31, 32]

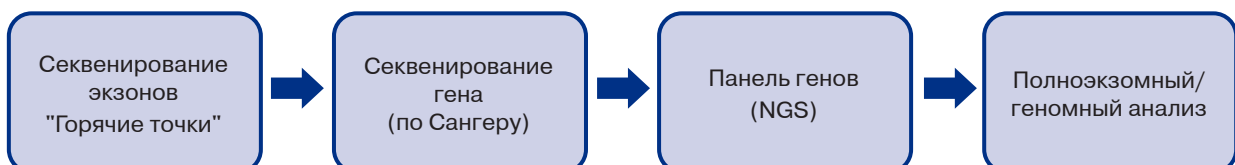


Рис. 6. Этапность выполнения генетического исследования у пациентов с предполагаемыми моногенными аутовоспалительными заболеваниями

Fig. 6. The stage-by-stage of performing genetic research in patients with suspected monogenic autoinflammatory diseases



Риск развития амилоидоза в общей популяции пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой составляет 30%, а в популяциях высокого риска, в том числе не получающих терапию колхицином, нарастает до 75%; у пациентов с TRAPS-синдромом развивается с частотой до 25%; при криопирин-ассоциированных периодических синдромах в зависимости от фенотипа — от 2 до 25%. Периодический синдром с гипериммуноглобулинемией D — наиболее благоприятное аутовоспалительное заболевание с точки зрения развития АА-амилоидоза (до 10%) [3, 32].

Значительно реже у пациентов с моногенными аутовоспалительными заболеваниями может развиваться синдром активации макрофагов. Также следует помнить о других органных повреждениях, описанных выше (нарушения слуха, зрения и др.).

### Современные представления о патогенезе и подходы к терапии моногенных аутовоспалительных заболеваний

Следует отметить, что применение антибактериальной, антигистаминной терапии не оказывает значимого влияния на течение воспалительных эпизодов, это было наглядно продемонстрировано клинической практикой. Эффективность базисных противовоспалительных препаратов, используемых в ревматологии, таких как метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид и др., не доказана. Согласно современным рекомендациям и практическому опыту в качестве симптоматического, обезболивающего и противовоспалительного средства во время обострения могут использоваться нестероидные проти-

вовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды или их комбинация [9–11, 33–39].

Колхицин является основным препаратом для лечения семейной средиземноморской лихорадки, он должен быть назначен сразу после постановки диагноза [38, 39]. С 1972 года колхицин применяется при этом заболевании, с 2016 года зарегистрирован. Детям до 5 лет он назначается в дозе 0,5 мг/сутки, 5–10 лет — 1 мг/сутки, старше 10 лет — 1,5 мг, максимальная доза для подростков составляет 2 мг/сутки, для взрослых — 2–3 мг/сутки. Следует отметить, что применение колхицина должно проводиться на постоянной основе и длительно (пожизненно) в необходимой дозировке. Применение колхицина в качестве симптоматического средства в момент атаки не является эффективным. В случае непереносимости препарата или недостаточного ответа на него (колхицинрезистентность) пациентам назначаются генно-инженерные биологические препараты. Колхицинрезистентностью, которая развивается у 3–15% пациентов, следует считать наличие более 6 типичных обострений в год или более 3 обострений в течение 4–6 месяцев; неполноценные обострения с повышением уровня реактантов острой фазы (С-реактивного белка, СОЭ, сывороточного амилоида А) не менее, чем в 2 раза между обострениями, амилоидоз. В реальной клинической практике в некоторых случаях колхицин может успешно использоваться при других моногенных аутовоспалительных заболеваниях (синдромы TRAPS и HIDS), однако при криопирин-ассоциированных периодических синдромах колхицин был неэффективен.

Таблица 1. Классификация моногенных аутовоспалительных заболеваний (адаптировано из M.Gattorno с соавт., 2019) [30]  
Table 1. Classification criteria of mAIDS (adapted from M.Gattorno et al., 2019) [30]

| CAPS  | FMF   | TRAPS  | HIDS/MKD   |
|---|---|--|--|
| Подтверждающая мутация гена <i>NLRP3</i> * и $\geq 1$ из следующих признаков:                 | Подтверждающая мутация гена <i>MEFV</i> * и $\geq 1$ из следующих признаков     | Подтверждающая мутация гена <i>TNFRSF1A</i> * и $\geq 1$ из следующих признаков  | Подтверждающая мутация гена <i>MVK</i> * и $\geq 1$ из следующих признаков |
| Крапивница<br>Покраснение глаз (конъюнктивит, эписклерит, увеит)<br>Нейросенсорная тугоухость | Продолжительность эпизодов 1–3 дня<br>Артрит<br>Боль в груди<br>Боль в животе   | Продолжительность эпизодов $\geq 7$ дней<br>Миалгия<br>Мигрирующая сыпь<br>Периорбитальный отек<br>Страдающие родственники | Желудочно-кишечные симптомы<br>Шейный лимфаденит<br>Афтозный стоматит      |
| ИЛИ не подтверждающая мутация <i>NLRP3</i> ** и $\geq 2$ из следующих признаков:              | ИЛИ не подтверждающая мутация <i>MEFV</i> ** и $\geq 2$ из следующих признаков: | ИЛИ не подтверждающая мутация <i>TNFRSF1A</i> ** и $\geq 2$ из следующих признаков:  |  |
| Крапивница<br>Красный глаз: конъюнктивит, эписклерит, увеит<br>Нейросенсорная потеря слуха    | Продолжительность эпизодов 1–3 дня<br>Артрит<br>Боль в груди<br>Боль в животе   | Продолжительность эпизодов $\geq 7$ дней<br>Миалгия<br>Мигрирующая сыпь<br>Периорбитальный отек<br>Страдающие родственники |  |

Примечание: CAPS- cryopyrin-associated periodic syndromes, FMF- familial Mediterranean fever, TRAPS- tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome, MKD — mevalonate kinase deficiency. \*Подтверждающая мутация — патогенная или вероятно патогенная; \*\*Не подтверждающая — мутация неясной значимости

Таблица 2. Ингибиторы интерлейкина-1 при моногенных аутовоспалительных заболеваниях ([www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru))  
 Table 2. IL-1 inhibitors (canakinumab, anakinra) in monogenic autoinflammatory diseases

| Препарат                 | Канакинумаб<br>(полностью человеческое моноклональное антитело к IL-1 $\beta$ ) | Анакинра<br>(рекомбинантные растворимые антагонисты рецепторов IL-1)   |
|--------------------------|---|--|
| Показания                | CAPS<br>(FCAS, MWS, CINCA/NOMID)  | HIDS/TRAPS/FMFкр*<br><br>CAPS / FMFкр*   |
| Дата регистрации         | 05.03.2013  | 17.11.2016<br><br>Февраль 2021 — CAPS<br>Ноябрь 2021 — FMF   |
| Возраст/вес              | 2 года и старше,<br>либо от 7,5 кг веса   | Дети 2 года и старше,<br>либо от 7,5 кг<br>Взрослые<br><br>Дети<br>≥8 месяцев<br>с весом ≥10 кг<br>Взрослые      |
| Дозировка                | 2–8 мг/кг<br>максимально до 300 мг  | ≤ 40 кг — 2 мг/кг<br>> 40 кг — 150 мг<br>максимально до 300 мг<br><br><50 кг — 1–4 мг/кг<br>≥ 50 кг — 100 мг/сут |
| Частота<br>путь введения | Каждые 8 недель<br>подкожно   | Каждые 4 недели<br>подкожно<br><br>Ежедневно<br>подкожно   |

Примечание: CAPS- cryopyrin-associated periodic syndromes, MWS — Muckle-Wells Syndrome, FCAS — Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, CINCA/NOMID — Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, FMF- familial Mediterranean fever, кр-колхицинрезистентная, TRAPS- tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome, MKD — mevalonate kinase deficiency \*кр- колхицинрезистентность

Современный подход к терапии у больных с моногенными аутовоспалительными заболеваниями и колхицинрезистентной семейной средиземноморской лихорадкой включает раннее применение ингибиторов интерлейкина-1, что имеет под собой определенные основания [7]. Учение об аутовоспалении создавалось как раздел медицины, изучающий патологию системы врожденного иммунитета, неотъемлемым атрибутом активации которой является формирование воспалительной реакции. Важнейшими регуляторами воспаления, играющими определяющую роль в его инициации, поддержании и прекращении являются цитокины — вещества, как правило, пептидной природы, являющиеся продуктами преимущественно активированных клеток иммунной системы, характеризующиеся близким действием, лишенные антигенной специфичности и обуславливающие межклеточные взаимодействия при различных физиологических и патофизиологических процессах, таких как гемопоэз, воспаление, иммунный ответ [7, 8]. Учение об аутовоспалении в значительной степени формировалось как учение о цитокиновой дисрегуляции, при которой нарушен баланс между про- и противовоспалительными цитокинами. В организме цитокины взаимодействуют, формируя цитокиновую сеть, однако при той или иной нозологии можно выделить ведущее звено, воздействуя на которое можно добиться терапевтического успеха и подавить патологический процесс. Для классических моногенных аутовоспалительных заболеваний таким цитокином и ключевым медиатором патологического процесса стал Интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Во многом, отчасти благодаря изучению аутовоспалительных заболеваний стала понятна важнейшая роль IL-1 $\beta$  как медиатора системы врожденного иммунитета в генезе воспаления: он вырабатывается в виде неактивной молекулы-

прекурсора, которая при необходимости в нем должна быть активирована. Для активации про-ИЛ-1 $\beta$  существует специальный супрамолекулярный мультибелковый комплекс, именуемый инфламмасомой, а заболевания относят к инфламмасомапатиям, в том числе это касается основных моногенных аутовоспалительных заболеваний, о которых идет речь в настоящем сообщении. Поэтому основной мишенью при моногенных аутовоспалительных заболеваниях стали ингибиторы IL-1 (канакинумаб, анакинра), которые являются препаратами первой линии при основных периодических лихорадках, они зарегистрированы в Российской Федерации. Показания, способы применения и дозы препаратов представлены в таблице 2. Эффективность терапии очень высокая, переносимость удовлетворительная и по числу нежелательных явлений не отличается от другой терапии [40–44].

Инициация терапии генно-инженерными биологическими препаратами осуществляется в ревматологических отделениях федеральных центров. Поскольку лечение является крайне дорогостоящим, его продолжение доступно для пациентов в рамках программы «Круг добра». 5 января 2021 года президент В.В. Путин подписал Указ № 16 «О создании Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими хроническими, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра». Цель фонда — обеспечение таких детей лекарственными препаратами и медицинскими изделиями, в том числе не зарегистрированными в Российской Федерации. Таким препаратом для пациентов с моногенными аутовоспалительными заболеваниями является ингибитор IL-1 канакинумаб.

Что касается других генно-инженерных биологических препаратов, то официальной регистрации при моногенных аутовоспалительных заболеваниях



нет, однако в современных клинических рекомендациях отражены отдельные ситуации для их использования по индивидуальным показаниям. Это подтверждает и клиническая практика.

### Заключение

Таким образом, среди детей с лихорадкой и признаками системного воспаления могут скрываться пациенты с редкими моногенными аутовоспалительными заболеваниями, которые следует выявлять и своевременно назначать им таргетную терапию. Чтобы заподозрить моногенное аутовоспалительное заболевание у пациентов с признаками системного воспаления, необходимо представлять себе, в каких ситуациях на это есть основания.

### Профиль пациента с моногенными аутовоспалительными заболеваниями:

- Исключены другие причины;
- Нет ответа на нестероидные противовоспалительные препараты, антибактериальные, антигистаминные препараты, есть ответ на глюкокортикоиды;

- Ранний дебют (до года);
- Повторные необъяснимые эпизоды лихорадки (не менее 3-х за 6 месяцев) длительностью от нескольких часов до нескольких недель;
- Клинические проявления: сыпь, артриты/артралгии, боли в животе, в грудной клетке, нейросенсорная тугоухость, конъюнктивиты, увеит, проявления со стороны центральной нервной системы;
- Повышение уровня острофазовых маркеров в крови (С-реактивный белок  $\geq 20$  мг/л, скорость оседания эритроцитов  $\geq 30$  мм/ч, сыровоточный амилоид А ( $>10$  мкг/л), отсутствие аутоантител;
- Отсутствие клинико-лабораторных проявлений между приступами;
- Семейный анамнез (аналогичные эпизоды у родственников);
- АА-амилоидоз, патология почек, гибель от острой почечной недостаточности у пациента или у родственников;
- Направление на проведение молекулярно-генетического исследования генов *MEFV*, *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK* для подтверждения диагноза.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kastner D.L., Aksentuevich I., Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell* 2010; 140: 784–790. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.002
2. Кузьмина Н.Н., Салугина С.О., Федоров Е.С. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Москва: ИМА-пресс. 2012. [Kuzmina N.N., Salugina S.O., Fedorov E.S. Autoinflammatory diseases and syndromes in children. Moscow: IMA-press. 2012]
3. Hashkes P.J., Laxer R.M., Simon A. Textbook of autoinflammation. Springer, 2019; 820
4. Рамеев В.В., Лысенко (Козловская) Л.В., Богданова М.В., Моисеев С.В. Аутовоспалительные заболевания. *Клин фармакол тер* 2020; 29(4): 49–60 [Rameev V.V., Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Bogdanova M.V., Moiseev S.V. Autoinflammatory diseases. *Kliniches kaya farmakologiya i terapiya* 2020; 29(4): 49–60 (in Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-49-60]
5. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biol. Ateneo Parmense* 2004; 75: 92–99
6. McDermott M.F., Aksentijevich I., Galon J., McDermott E.M., Ogunkolade B.W., Centola M., et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999; 97(1): 133–144
7. Federici S., Martini A., Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multifactorial autoinflammatory diseases. *Frontiers in Immunology*. 2013; 4: 351. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00351
8. Toplak N., Frenkel J., Ozen S., Lachmann H.J., Woo P., Koné-Paut I., et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(7): 1177–1182. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200549
9. Клинические рекомендации — Семейная средиземноморская лихорадка (Наследственный семейный амилоидоз) — 2023–2024–2025 (14.03.2023) — Утверждены Минздравом РФ [Clinical guidelines — Familial Mediterranean fever (Hereditary familial amyloidosis) — 2023–2024–2025 (03/14/2023) — Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (in Russ)] [http://disuria.ru/\\_id/13/1345\\_kr23E85p0MZ.pdf](http://disuria.ru/_id/13/1345_kr23E85p0MZ.pdf) \ Ссылка активна на 8.10.2025
10. Клинические рекомендации — Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках) — 2023–2024–2025 (15.03.2023) — Утверждены Минздравом РФ [Clinical guidelines — Cryopyrin-associated periodic syndromes (Other specified disorders involving the immune mechanism, not elsewhere classified) — 2023–2024–2025 (03/15/2023) — Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (in Russ)] [http://disuria.ru/\\_id/14/1431\\_kr23E85p0M08p2M.pdf](http://disuria.ru/_id/14/1431_kr23E85p0M08p2M.pdf) \ Ссылка активна на 8.10.2025
11. Клинические рекомендации — Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS) (Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках) — 2023–2024–2025 (16.03.2023) — Утверждены Минздравом РФ [Clinical guidelines — Tumor necrosis factor receptor gene mutation-associated periodic syndrome (TRAPS) (Other specified disorders involving the immune mechanism, not elsewhere classified) — 2023–2024–2025 (03/16/2023) — Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (in Russ)] [http://disuria.ru/\\_id/13/1339\\_kr23D89p8MZ.pdf](http://disuria.ru/_id/13/1339_kr23D89p8MZ.pdf) \ Ссылка активна на 8.10.2025
12. Simon A., van der Meer J.W.S. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary inflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: 86–98. DOI: 10.1152/ajpregu.00504.2006
13. Janeway T.C., Mosental H. Unusual paroxysmal syndrome probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Physicians*. 1908; 504–518. DOI: 10.1001/ARCHINTE.1908.000500800160002
14. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann. Intern. Med.* 1945; 23: 1–21

15. Reimann H.A. "Periodic disease A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. JAMA 1948; 136: 239–244
16. Федоров Е.С., Салугина С.О. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): история или реальная проблема. Современная ревматология. 2018; 12(3): 61–69. [Fedorov E.S., Salugina S.O. Familial Mediterranean fever (periodic disease): history or a real problem. Sovremennaya Revmatologiya 2018; 12(3): 61–69. (in Russ.)] DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-61-69
17. Lachmann H.J., Papa R., Gerhold K., Obici L., Touitou L., Cantarini L., et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTAPS international registry Ann Rheum Dis 2014; 73: 2160–2167. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204184
18. Салугина С.О., Федоров Е.С., Каледа М.И., Каменец Е.А., Захарова Е.Ю. Клинико-генетическая характеристика больных с TRAPS (периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли) по данным федерального ревматологического центра. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101 (4): 64–71. [Salugina S.O., Fedorov E.S., Kaleda M.I., Kamenets E.A., Zakharova E.Y. Clinical and genetic characteristics of patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) according to the data from the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. PEDIATRIA n.a. G.N. Speransky. 2022; 101 (4): 64–71.] DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-64-71
19. Ter Haar N.M., Jeyaratnam J., Lachmann H.J., Simon A., Brogan P.A., Doglio M., et al. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: a series of 114 cases from the eurofever registry Arthritis Rheumatol, 2016; 68(11): 2795–2805. DOI: 10.1002/art.39763
20. Козлова А.Л., Блудова В.О., Бурлаков В.И., Райкина Е.В., Варламова Т.В., Курникова М.А. и др. Синдром дефицита мевалонаткиназы: опыт одного центра. Научно-практическая ревматология. 2021; 59(3): 326–334. [Kozlova A.L., Bludova V.O., Burlakov V.I., Raykina E.V., Varlamova T.V., Kurnikova M.A., et al. Mevalonate kinase deficiency syndrome: Single center experience. NauchnoPrakticheskaya Revmatologia 2021; 59(3): 326–334 (in Russ.)] DOI: 10.47360/1995-4484-2021-326-334
21. Levy R., Gérard L., Kuemmerle-Deschner J., Lachmann H.J., Koné-Paut I., Cantarini L., et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry Ann Rheum Dis 2015; 74: 2043–2049 DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-20499
22. Monfort B., Desbays S., Dusser P., Bourguiba R., Savey L., Vinit C., et al. Cutaneous manifestations of monogenic auto-inflammatory diseases: An international cohort study from the Juvenile Inflammatory Rheumatism cohort J Am Acad Dermatol. 2022; 87(6): 1391–1394. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.08.015
23. Салугина С.О., Федоров Е.С., Торгашина А.В. CINCA/NOMID — редкий аутовоспалительный синдром в практике ревматолога. Опыт диагностики, ведения и терапии ингибиторами интерлейкина 1. Современная ревматология. 2024; 18(2): 25– [Salugina S.O., Fedorov E.S., Torgashina A.V. CINCA/NOMID is a rare autoinflammatory syndrome in rheumatological practice Experience of diagnosis, management and therapy with interleukin-1 inhibitors. Sovremennaya Revmatologiya 2024; 18(2): 25–32. (in Russ.)] DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-25-32
24. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat Genet. 1997; 17(1): 25–31
25. The International FMF Consortium. Ancient missense mutation in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. Cell. 1997; 90(4): 797–807
26. Drenth J.P., Cuisset L., Grateau G., Vasseur C., van de Velde-Visser S.D., de Jong J.G. et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. Nat. Genet. 1999; 22 (2): 178–181. DOI: 10.1038/9696
27. Hoffman H.M., Mueller J.L., Broide D.H., Wanderer A.A., Kolodner R.D. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Nat Genet. 2001; 29(3): 301–305. DOI: 10.1038/ng756
28. Aksentijevich I., Nowak M., Mallah M., Chae J.J., Watford W.T., Hofmann S.R. et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. Arthritis Rheum. 2002; 46(12): 3340–3348. DOI: 10.1002/art.10688
29. The registry of Hereditary Auto-inflammatory Disorders Mutations. <https://infervers.umai-montpellier.fr/web/> \ Ссылка активна на 8.10.2025
30. Gattorno M., Hofer M., Federici S., Vanoni F., Bovis F., Aksentijevich I., et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum Dis 2019; 78: 1025–1032. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215048
31. Obici L., Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. Autoimmunity Reviews 2012; 12: 14–17 DOI: 10.1016/j.autrev.2012.07.016
32. Рамеев В.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В. АА-амилоидоз при аутовоспалительных заболеваниях — леваниях. Клин фармакол тер 2021; 30(4): 52–61 [Rameev V.V., Moiseev S.V., Kozlovskaya L.V. AA amyloidosis in autoinflammatory diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2021; 30(4): 52–61 (in Russ.)]. DOI: 10.32756/0869-5490-2021-4-52-61
33. Ter Haar N.M., Oswald M., Jeyaratnam J., Anton J., Barron K.S., Brogan P.A. et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. Ann Rheum Dis. 2015; 74(9): 1636–1644. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207546
34. Soriano A., Soriano M., Espinosa G. Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide. Front Immunol. 2020; 11: 865. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00865
35. Hansman S., Lainka E., Horneff G., Holzinger D., Rieber N., Jansson A.F., et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/ HIDS: a German PRO-KIND initiative. Pediatr Rheumatol Online J. 2020; 18(1): 17. DOI: 10.1186/s12969-020-0409-3
36. Ter Haar N., Lachmann H., Ozen S., Woo P., Uziel Y., Modesto C., et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. Ann Rheum Dis. 2013; 72(5): 678–685. DOI: 10.1136/annrheumdis2011-201268
37. Romano M., Arici Z.S., Piskin D., Alehashemi S. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist Ann Rheum Dis 2022; 81: 907–921. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221801
38. Ozen S., Demirkaya E., Erer B., Livneh A., Ben-Chetrit E., Giancane G., et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2016 Apr; 75(4): 644–651. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208690. Epub 2016 Jan 22

39. Ozen S., Sağ E., Oton T., Gül A., Sieiro Santos C., Bayraktar D., et al. EULAR/PReS endorsed recommendations for the management of familial Mediterranean fever (FMF): 2024 update. *Ann Rheum Dis.* 2025; 84(6): 899–909. DOI: 10.1016/j.ard.2025.01.028
40. Kuemmerle-Deschner J., Gautam R., George A., Raza S., Lomax K.G., Hur P. Systematic literature review of efficacy/effectiveness and safety of current therapies for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome, hyperimmunoglobulin D syndrome and tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *RMD Open.* 2020; 6(2): e001227. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001227
41. Neven B., Marvillet I., Terrada C., Ferster A., Boddaert N., Couloignier V., et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 258–267. DOI: 10.1002/art.25057
42. Walker U.A., Tilson H.H., Hawkins P.N., Poll T.V., Novello S., Levy J., et al. Long-term safety and effectiveness of canakinumab therapy in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: results from the  $\beta$ -Confident Registry. *RMD Open.* 2021; 7(2): e001663. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001663
43. Benedetti F., Gattorno M., Anton J., Ben-Chetrit E., Frenkel J., Hoffman H., et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med.* 2018; 378(20): 1908–1919. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1706314
44. Салугина С.О., Федоров Е.С. Генно-инженерные биологические препараты в лечении основных моногенных аутовоспалительных заболеваний: обзор литературы и клиническое наблюдение. 2021; 15(6): 95–100. [Salugina S.O., Fedorov E.S. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of major monogenic autoinflammatory diseases: literature review and clinical observation. *Sovremennaya Revmatologiya* 2021; 15(6): 95–100 (in Russ)] DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-95-100

Поступила: 25.09.25

Received on: 2025.09.25

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить

**Conflict of interest:**

The authors of this article have confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.