МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

**Е.С.Тихонова, М.А.Дугина**

**Аутовоспалительные синдромы у детей**

Практическое пособие для врачей



Гомель ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» 2023

УДК 616-002-008.6-053.2

Составители:

Врач-аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунопатологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Е.С. Тихонова;

Врач-аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунопатологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», М.А. Дугина;

Р е ц е н з е н т ы:

**А.И. Зарянкина** заведующий кафедрой педиатрии с курсом ФПКиП учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», к.м.н., доцент.

**С.В. Зыблева**, заместитель директора (по медицинской части) ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», д.м.н., доцент

**Т.А.Углова** ведущий научный сотрудник ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии», к.м.н., доцент

В практическом руководстве книге рассмотрены аутовоспалительные заболевания и синдромы. Большинство таких заболеваний, чаще всего дебютирующих в детском возрасте, имеют тяжелое течение и серьезный прогноз, однако не всегда своевременно диагностируются. Подробно описаны такие заболевания, как семейная средиземноморская лихорадка, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, синдром Маршалла у детей и др. Пособие предназначено для врачей-педиатров, врачей-кардиоревматологов, врачей общей практики.

УДК 616-002-008.6-053.2

© Составители: Тихонова Е.С., Дугина М.А., 2023

© Оформление. ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2023

**ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

CAPS (cryopyrin-assotiated periodic syndrome) - криопирин-ассоциированный периодический синдром

CINCA/NOMID (chronic infantile onset neurologic cutneous articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease) - хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание

FMF (familial Mediterranean fever) - семейная средиземноморская лихорадка

HAIDS (human autoinflammatory disease/syndrome) - аутовоспалительные заболевания/синдромы человека

HIDS/MVKD (hyper-immunoglobulinemia D - syndrome/mevalonate kinasae deficiency syn- drome) - гипер-IgD-синдром/синдром дефицита мевалонаткиназы

HLA (human leukocyte antigen) - человеческий лейкоцитарный антиген

Ig - иммуноглобулин

PFAPA-синдром (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) - синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита

TRAPS (tumor necrosis factor receptor-assotiated periodic fever syndrome) - ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли синдром периодической лихорадки

АВС - аутовоспалительный синдром

АИЗ - аутоиммунные заболевания

АНА - антинуклеарные антитела

АНФ - антинуклеарный фактор

ГК - глюкокортикостероиды

ИЛ - интерлейкин

ИФ - интерферон

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

ПИДС - первичные иммунодефицитные состояния

РФ - ревматоидный фактор

СРБ - Ц реактивный белок

ФНО - фактор некроза опухоли

ЦНС - центральная нервная система

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | ВВЕДЕНИЕ………………………………………………………… | 6 |
| 1. | ПАТОГЕНЕЗ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ | 7 |
| 2. | КЛАССИФИКАЦИЯ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ | 8 |
| 3. | КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ | 10 |
| 3.1 | СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА | 12 |
| 3.2 | КРИОПИРИНОПАТИИ | 15 |
| 3.2.1 | СЕМЕЙНЫЙ ХОЛОДОВОЙ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ | 17 |
| 3.2.2 | СИНДРОМ МАКЛА-УЭЛЛСА | 19 |
| 3.2.3 | СИНДРОМ CINCA/NOMID | 20 |
| 3.3 | СИНДРОМ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МЕВАЛОНАТКИНАЗЫ | 23 |
| 3.4 | ТRAPS-СИНДРОМ | 27 |
| 3.5 | СИНДРОМ МАРШАЛЛА | 28 |
| 4. | ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 32 |
| 5. | СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 33 |

**ВВЕДЕНИЕ**

В конце XX в. внимание медицинского сообщества привлекла новая группа болезней – аутовоспалительные синдромы (АВС). Аутовоспалительными заболеваниями (синдромами) человека (Human autoinflammatory disease – HAIDS) называют гетерогенную группу редких генетически детерминированных состояний, характеризующихся непровоцируемыми приступами воспаления, манифестирующих лихорадкой и клиническими симптомами, напоминающими ревматические, но при этом отсутствуют аутоиммунные или инфекционные причины.

Данная проблема приобрела значение при изучении лихорадки неясного генеза – одной из сложных диагностических ситуаций, с которой приходится сталкиваться любому врачу. Однако изучение заболеваний, протекающих с периодической лихорадкой, началось гораздо раньше. В 1948 г. H.A. Reiman описал пациентов с периодической лихорадкой, появившейся в детском возрасте и персистировавшей в течение нескольких лет и десятилетий с определенной продолжительностью, и предложил для этой патологии термин «периодическая болезнь».

Значительный прогресс в исследовании АВС отмечен в последнее двадцатилетие ХХ в., что обусловлено стремительным развитием молекулярной биологии и молекулярной медицины. Список АВС стал расширяться, была расшифрована генетическая природа большинства этих состояний. В 1997 г. двумя независимыми группами исследователей была установлена причина семейной средиземноморской лихорадки (Familial Mediterranean Fever – FMF) – мутация гена MEFV. Термин «аутовоспаление» был предложен D. Kastner и O`Shea в конце ХХ в. Именно этот момент стал ключевым для формирования учения об АВС. В данную группу заболеваний стали включать все новые нозологии. Хотя большинство АВС относятся к редким заболеваниям, интерес к ним растет во всем мире, что проявляется в создании национальных регистров и международных проектов (Eurofever, Infevers). В основе АВС лежит нарушение функционирования естественного (антигеннеспецифического) иммунитета, а главным медиатором большинства, если не всех этих синдромов, служит интерлейкин 1β [1].

1. **ПАТОГЕНЕЗ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Аутовоспалительные синдромы – разнородная группа генетически детерминированных заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции механизмов воспаления.

В инициации аутовоспалительных синдромов основная роль отводится мутациям в генах, участвующих в реализации иммунного ответа системы врожденного иммунитета, а не механизмам, связанным с антиген-индуцированным синтезом антител или активацией Т- и В-лимфоцитов. Особое место, как пусковой механизм в развитии аутовоспаления, занимает создаваемый в нейтрофилах и макрофагах мультипротеиновый цитоплазматический комплекс – инфламасома, регулирующий секрецию провоспалительных цитокинов и, как следствие, запускающий воспалительную реакцию при контакте клеток с инфекционными и неинфекционными агентами. Инфламасомы представляют собой цитоплазматические белковые комплексы, распознающие типичные молекулярные маркеры патогенов и эндогенные молекулы опасности и обеспечивающие запуск и прекращение механизмов воспаления, в первую очередь продукцию активного ИЛ-1. Симптомы многих аутовоспалительных заболеваний схожи между собой и с симптомами более частых приобретенных воспалительных синдромов (например, ревматоидного артрита) именно потому, что различные первичные дефекты имеют единое последствие - избыток продукции провоспалительных цитокинов, основным из которых является ИЛ-1. Это также объясняет тот факт, что селективные ингибиторы цитокинов воспаления (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6) эффективны при различных моногенных и полигенных АВС [1].

1. **КЛАССИФИКАЦИЯ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

* Причина (для большинства синдромов) – наличие одного мутантного гена.
* Наличие генов - «модификаторов» течения заболевания, мутации которых меняют течение заболевания (утяжеляют или ослабляют его).
* Заболевания встречаются преимущественно в определенных этнических группах.
* Основное звено патогенеза – гиперактивация систем естественного

(антигеннеспецифического) иммунитета.

* Ведущий медиатор воспаления – ИЛ-1β. Гиперпродукция острофазовых реактантов – СРБ, сывороточного амилоида А и др., лейкоцитоз с нейтрофилезом.

Список болезней группы АВС за время их изучения постоянно расширялся и обновляется до настоящего времени. Названия аутовоспалительных заболеваний в первую очередь отражают названия генов/белков, мутации которых индуцируют развитие заболевания, однако единые принципы наднозологической классификации окончательно не разработаны и порождают многочисленные дискуссии. Большинство исследователей предлагают выделять ведущий биологический механизм, например, инфламмасомопатии и интерферонопатии, на сходных принципах основана также группировка по основному цитокину, гиперпродукция которого вызывает большинство патологических признаков и воздействие на который способно индуцировать устойчивую ремиссию [3].

В идеальном случае классификация аутовоспалительных заболеваний должна учитывать характер рецепторного распознавания провоцирующих патогенов, задействованные сигнальные пути передачи этого сигнала, ведущие клетки и регуляторы их активности (цитокины, хемокины, простагландины), степень острофазового воспалительного ответа. Это может быть оценено по молекулярным маркерам в очаге воспаления и/или по набору экспрессируемых генов задействованных клеток. Однако в настоящее время такой подход недостаточно разработан и, вероятно, трудно реализуем, так как предполагает громоздкую программу обследования. Имеется несколько вариантов классификации АВЗ [4, 5].

**Вариант классификации аутовоспалительных синдромов.**

1. **Врожденные периодические лихорадочные синдромы:**
2. Семейная средиземноморская лихорадка
3. Гипериммуноглобулинемия D и периодический лихорадочный синдром
4. TRAPS-синдром
5. **Семейные уртикарные синдромы:**
6. Семейная холодовая крапивница
7. Синдром Макл–Уэлса
8. **Комплементзависимые заболевания:**
9. Врожденный ангионевротический отек
10. **Гранулематозные заболевания:**
11. Хронический гранулёматозный синовит с увеитом и краниальной нейропатией (синдром Блау)
12. **Метаболические заболевания:**
13. Подагра
14. Семейный хондрокальциноз (псевдоподагра)
15. **Болезни накопления:**
16. Болезнь Гоше
17. Болезнь Хержманского–Пудлака
18. **Фиброзирующие заболевания:**
19. Идиопатический легочный фиброз
20. **Синдромы васкулита:**
21. Болезнь Бехчета

**Перечень АВС согласно проекту EUROFEVER.**

* Болезнь Бехчета
* Синдром Блау или раннее начало саркоидоза
* Криопирин-ассоциированные периодические синдромы
* Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит
* Болезнь, обусловленная недостаточностью антагониста ИЛ1 рецептора
* Семейная средиземноморская лихорадка
* Недостаточность мевалонаткиназы или гиперIgD-синдром
* NLRP12 ассоциированный периодический синдром (NLRP12-associated periodic syndrome)
* Пиогенный стерильный артрит ( синдром/PAPA синдром )
* Периодический синдром, ассоциированный с рецептором к фактору некроза опухоли
* Периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит и шейный лимфаденит/PFAPA синдром (Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis – PFAPA)
* Недифференцированная периодическая лихорадка

1. **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Казалось бы, АВС имеют мало общего с традиционными первичными иммунодефицитными состояниями (ПИДС). Действительно, к привычным проявлениям ПИДС принято относить частые инфекции с дефицитом иммунного ответа, склонность к аутоиммунным и опухолевым заболеваниям, в то время как АВС характеризуются редкими инфекциями, отсутствием аутоиммунного компонента (в соответствии с определением) и избыточным иммунным ответом. Однако, учитывая сложность и взаимосвязь всех компонентов иммунитета, такое противопоставление кажется неоправданным. Между этими группами заболеваний существует множество параллелей, и уроки, усвоенные при ведении больных как с традиционными ПИДС, так и с АВС, необходимо учитывать при изучении обеих групп нозологий.

**Общие клинические характеристики АВС:**

* Рецидивирующие атаки лихорадки
* Воспаление серозных оболочек
* Мышечно-суставная симптоматика
* Разнообразные сыпи воспалительной природ
* Возможное развитие амилоидоза
* Высокие лабораторные показатели активности воспаления

Установлено, что АВС чаще всего дебютируют в детском возрасте, иногда на первом году жизни, и являются поэтому, главным образом, педиатрической проблемой. В то же время эти заболевания могут начинаться и у взрослых, или, дебютируя у детей, сопровождать больного на протяжении многих лет жизни.

**К врожденным периодическим лихорадочным синдромам относятся:**

* семейная средиземноморская лихорадка
* гипергаммаглобулиемия D (синдром дефицита мевалонат-киназы – HIDS/MVKD)
* TRAPS-синдром
* связанные с криопирином периодические синдромы (CAPS)
* Синдром PFAPA

Ведущий признак заболеваний – лихорадочный синдром, требующий исключения на этапе верификации диагноза инфекционных, гематоонкологических, ревматических и других заболеваний.

Своевременная диагностика АВС представляет сложную проблему, что связано, во-первых, с редкостью этих заболеваний и недостаточными знаниями о них среди различных специалистов и, во-вторых, с разнообразием их клинической картины. Как было сказано выше, общими для этой группы заболеваний являются лихорадка (рецидивирующая с различными интервалами), воспалительная лабораторная активность во время эпизодов обострения, а нередко и в промежутках между ними, кожные сыпи и поражения слизистых оболочек, поражения суставов (от артралгий до тяжелых артритов с выраженной дефигурацией), лимфопролиферация. У наиболее часто встречающихся АВС нередко отмечают идентичную клиническую картину, поэтому во многих случаях окончательная верификация диагноза возможна только после проведения молекулярно-генетического исследования. Однако есть и характерные отличительные особенности отдельных синдромов. Рассмотрим некоторые из них [4]

* 1. **Семейная средиземноморская лихорадка**

Исторически первой из аутовоспалительных болезней была описана семейная средиземноморская лихорадка – Familial Mediterranean Fever (FMF). Первое описание пациентов с FMF было сделано в 1908 г. Janeway и Mosenthal. В Советском Союзе большой вклад в изучение FMF внесла школа Е.М.Тареева (О.М. Виноградова). FMF является самым распространённым аутовоспалительным синдромом. В мире им страдают более 100 000 пациентов. Заболевание встречается преимущественно в определённых этнических группах, относящихся к народам средиземноморского бассейна: у евреев-сефардов, арабов, турок, армян. Также значительное, хотя и менее частое, чем в вышеуказанных популяциях, число случаев отмечено среди греков, итальянцев, бельгийцев. За счет миграции населения носители мутантных генов распространились по всему миру: пациенты с FMF встречаются в Северной и Западной Европе, Америке и даже в Австралии. Причина сохранения в современной средиземноморской популяции человека высокой частоты носительства MEFV остается неясной, однако сочетание ее с многочисленностью аллелей MEFV может свидетельствовать в пользу благоприятных условий для естественного отбора гетерозигот-носителей этих аллелей, по аналогии с распространенностью гена серповидноклеточной анемии в эндемичных очагах малярии.

Ген, дефект которого обусловливает FMF, локализован на коротком плече 16-й хромосомы (16p13.3) и обозначается как *МEFV*. Для этого заболевания характерен аутосомно-рецессивный тип наследования. Наиболее распространёнными являются мутации M694V замена кодона метионина на валин в 694-ом положении) и V726A (замена кодона валина на аланин в 726-ом положении). Ген MEFV кодирует белок пирин (маренострин), преимущественно экспрессирующийся в клетках миелоидного ряда, в частности в нейтрофилах, и моноцитах. Функция данного белка во многом не изучена, но известно, что он, вместе криопирином, относится к суперсемейству белков, содержащих «домен клеточной смерти». Как пирин, так и криопирин содержат вышеуказанный N-терминальный домен, состоящий примерно из 90 аминокислот, который взаимодействует с общим адапторным белком, называемым апоптоз-ассоциированный крапчатоподобный белок. Благодаря этому взаимодействию происходит активация каспазы 1 – фермента, участвующего в генерации апоптоза, а также осуществляющего превращение (процессинг) неактивной формы – проинтерлейкина-1β (про-ИЛ1-1β) – в активную форму – ИЛ-1β – важнейшего провоспалительного цитокина [5].

Характерны короткие эпизоды лихорадки (24-48 часов) в сочетании с выраженным серозитом, который проявляется в виде болей в животе и грудной клетке. В момент приступа возможны также рвота, артрит/артралгия, рожеподобные высыпания на коже. Обычно за год случается несколько эпизодов. Есть ряд больных, у которых единственным проявлением заболевания являются периодически повторяющиеся атаки лихорадки. В комбинации симптомов у большинства пациентов присутствует абдоминальная боль, варьирующая от лёгкой/умеренной боли до картины «острого живота». Нередко абдоминальная боль сопровождается тошнотой, рвотой, диареей или, наоборот, запором. Артрит, кроме коленных, может развиваться в тазобедренных и голеностопных суставах. Хронический деструктивный артрит (5-10% от всех суставных поражений) и мигрирующий полиартрит относятся к редким проявлениям заболевания. У небольшого числа пациентов формируется картина, напоминающая спондилит, всегда HLA B27-негативный, с минимальными рентгенологическими изменениями. Болезнь возникает преимущественно в детском или юношеском возрасте. В период между приступами болезненных проявлений не отмечается, а во время приступа болезни некоторые пациенты сохраняют работоспособность. Длительность приступа может составлять от 12 ч до 3 суток, а продолжительность межприступного периода у одного и того же пациента – от нескольких дней до нескольких месяцев. Самое тяжелое проявление – АА-амилоидоз. Частота амилоидоза, по данным разных авторов, варьируется от 20 до 40%. В любом случае, прогноз болезни определяется наличием и тяжестью амилоидоза. Основным органом-мишенью при АА-амилоидозе являются почки [5].

Для диагностики наиболее часто используют критерии Тель Хашомер. Для установления определенного диагноза необходимо наличие у пациента двух больших критериев или одного большого критерия и двух малых; вероятный диагноз устанавливают, если у пациенты отмечены один большой и один малый критерий.

**Диагностические критерии FMF**

Критерии клиники Тель-Хашомер (Тель-Авив)

*Большие критерии*

1. Рецидивирующие эпизоды лихорадки с полисерозитом
2. АА — амилоидоз при отсутствии других причин
3. Эффект от колхицина

*Малые критерии*

1. Рецидивирующие лихорадки
2. Рожеподобные высыпания
3. Наличие FMF у родственников 1-й линии родства

*Определенный диагноз*: 2 больших критерия или 1 большой и 2 малых

*Вероятный диагноз*: 1 большой и 1 малый критерий

Критерии Ливни

*Большие критерии*

Типичные приступы:

1. Перитонит
2. Плеврит или перикардит
3. Моноартрит
4. Изолированная лихорадка
5. Редуцированные абдоминальные приступы

*Малые критерии*

Редуцированные приступы :

1. Боли в грудной клетке
2. Артралгии/артрит
3. Боли в нижних конечностях
4. Хороший ответ на колхицин

Для постановки окончательного диагноза крайне важно молекулярно-генетическое исследование генаMEFV.

Колхицин является препаратом первой линии в лечении FMF, но некоторые пациенты с неполный ответом на терапию отмечают сохраняющиеся эпизоды лихорадки и/или имеют субклиническое повышение концентраций белков острой фазы. У части этих больных в будущем развивается амилоидоз. С развитием средств биологической терапии в лечении FMF у резистентных к колхицину пациентов с успехом стали использоваться блокаторы ИЛ-1 [5].

* 1. **Криопиринопатии (криопирин-ассоциированный периодический синдром)**

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (cryopyrin assotiated peri- odic syndromes – CAPS) представляют собой группу редких врожденных аутовоспалительных заболеваний, которая включает в себя:

* семейный холодовой аутовоспалительный синдром/семейную холодовую крапивницу (familial cold autoinflammatory syndrome/familial cold urticaria – FCAS/FCU),
* синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells syndrome – MWS),
* хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (chronic infantile onset neurologic cutneous articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease – CINCA/NOMID).

Все три заболевания данной группы обусловлены мутацией гена CIAS1, расположенного на длинном плече 1-й пары хромосом и кодирующего белок криопирин. Тип наследования заболевания – аутосомно-доминантый. Сведения о распространенности этих синдромов в мире вариабельны, зачастую недостоверны в связи с недостаточной информированностью врачей и гиподиагностикой. Частота встречаемости, например в США, составляет около 1:1 000 000, хотя формальных исследований не проводилось и вероятное число недиагностированных случаев может быть достаточно большим [3].

Общими в клинической картине CAPS кроме лихорадки являются кожные, неврологические, офтальмологические и ревматологические проявления, которые характеризуются ранним началом (как правило, на первом году жизни). Лихорадка эпизодическая рецидивирующая или персистирующая. Кожный синдром при CAPS представляет собой уртикарные высыпания, носящие атипичный характер, пациенты ощущают натянутость кожи и повышение местной температуры. Сыпь появляется на туловище и конечностях, может мигрировать и исчезать в течение суток, интенсивность ее может нарастать в вечернее время. Характер сыпи разнообразен: от пятнистой до папулезной, уртикарной и дискоидной. Сыпь напоминает крапивницу, однако по сути отличается от нее. Микроскопическое исследование биоптата пораженного участка кожи демонстрирует преимущественную периваскулярную инфильтрацию нейтрофильного характера, отек дермы и расширенные кровеносные сосуды без признаков васкулита, наличия тучных клеток или продуктов их деградации. Эти гистологические находки контрастируют с типичной лимфоцитарной и эозинофильной инфильтрацией, наблюдаемой при классической крапивнице. По этой причине сыпь при CAPS иногда называют псевдокрапивницей. Неврологическая симптоматика обусловлена поражением центральной и периферической нервной системы, разнообразна по проявлениям и тяжести в зависимости от варианта CAPS, варьирует от головных болей, нарушения слуха, повышения внутричерепного давления до развития менингита. Нейросенсорная глухота может развиться в подростковом и взрослом состоянии и прогрессирует по мере течения болезни. Детальное обследование органов слуха не выявляет признаков амилоидного поражения кортиева органа и слухового нерва. Офталь мологические признаки включают конъюнктивит, увеит, иногда отек диска зрительного нерва. Из ревматических проявлений отмечается широкий спектр поражения суставов – от артралгий до тяжелой артропатии функциональным нарушениям, в основе которой лежит прогрессирующая оссификация хряща с формированием кальцификатов в суставах [6].

У 25% пациентов с CAPS развивается амилоидоз, с наиболее частой локализацией в почках.

Несмотря на то что три представителя группы CAPS считались ранее самостоятельными нозологиями, в настоящее время, с открытием их общей генетической основы, они рассматриваются как клинические варианты одной болезни, при этом семейная холодовая лихорадка является самой легкой формой [5].

* + 1. **Семейный холодовой аутовоспалительный синдром/семейная холодовая крапивница (familial cold autoinflammatory syndrome/ familial cold urticaria — FCAS/FCU)**

Это заболевание впервые было описано в 1940 г., а генетическая мутация открыта в 2001 г.. Частота встречаемости данного синдрома невелика и составляет менее чем 1:1 000 000, однако большинство пациентов (несколько сотен) являются жителями Северной Америки и Европы, в связи с чем существует гипотеза о принадлежности большинства пациентов к одной семейной линии. FCAS с одинаковой частотой отмечается у лиц женского и мужского пола. Часто он развивается уже с рождения, у большинства (около 95%) стартует в первом полугодии жизни. FCAS провоцируется воздействием холода (но не прямого контакта) или, в отличие от криоглобулинемии, резкой сменой температуры окружающего воздуха, в том числе ее снижением, в связи с чем для таких пациентов большой проблемой может стать пребывание в кондиционируемых помещениях, особенно в жарком климате. FCAS проявляется повторяющимися короткими (менее 24 ч) эпизодами лихорадки с ознобами, сыпью по типу крапивницы и артралгиями. Лихорадка не достигает высоких значений. Сыпь начинается с конечностей и распространяется на туловище. Кроме того, во время атаки могут отмечаться конъюнктивиты, миалгии, потливость, сонливость, головная боль, мучительная жажда и тошнота. Приступ может развиться через 1–2 ч после температурного воздействия и достигает своего пика через 6–8 ч. Частота атак вариабельна, однако может быть высокой. Выраженность всех проявлений связана с интенсивностью воздействия. Однако даже легкое проветривание комнаты может спровоцировать приступ. При этом имеют место воспалительная лабораторная активность, лейкоцитоз, однако в сыворотке крови не отмечается наличия холодовых агглютининов и криоглобулинов. Случаи амилоидоза при FCAS/FCU исключительно редки. H. Hoffman с коллегами разработали критерии диагностики FCAS. Наличие первых 4 из 6 критериев является основанием для постановки диагноза

Предложенные H. Hoffman и соавт. (2001) диагностические критерии FCAS:

* интермиттирующие эпизоды лихорадки и сыпи после экспозиции холода;
* аутосомно-доминантный путь наследования;
* начало в возрасте до 6 мес;
* течение атак менее 24 ч;
* наличие конъюнктивита во время приступа;
* отсутствие глухоты, периорбитального отека, лимфоаденопатии и серозита.
  + 1. **Синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells syndrome – MWS)**

Является промежуточным по тяжести представителем CAPS и впервые был описан в 1962 г. T. Muckle и M. Wells как необычный синдром лихорадки, уртикарной сыпи и болей в конечностях, приводящий к прогрессирующей потере слуха и развитию амилоидоза. Заболевание является наследственно обусловленным, однако встречаются и спорадические случаи. Генетические мутации обнаруживаются у 65–75% пациентов. MWS характеризуется повторяющимися эпизодами лихорадки и сыпи, ассоциированными с суставными и глазными проявлениями, в то время как лихорадка присутствует не всегда. Воспалительные атаки могут провоцироваться холодом или, наоборот, воздействием высоких температур, а также стрессом, интенсивной физической нагрузкой, но могут возникать и без причины. Атаки длятся от 1 до 3 дней. Дебют заболевания возможен как в детском возрасте, так и во взрослом состоянии. В 2/3 случаев MWS развивается у детей старшего возраста или подростков. Во время атаки сыпь более выражена, чем при FCAS, и не исчезает длительное время. Суставной синдром варьирует от коротких эпизодов артралгий до рецидивирующих артритов крупных суставов. Частым симптомом атак является конъюнктивит, эписклерит или иридоциклит. Заболевание может протекать в виде повторяющихся эпизодов, однако иногда длительно персистирует. Редко отмечаются боли в животе, головные боли, отек диска зрительного нерва. Очаговая неврологическая симптоматика при MWS не описана. Нейросенсорная глухота развивается в 50–70% случаев и является одним из кардинальных диагностических признаков заболевания. Обычно она возникает в подростковом возрасте или у молодых взрослых. Частым осложнением MWS (20–40%), развивающимся вследствие хронического воспаления, является АА-амилоидоз. Обычно он манифестирует протеинурией, а в дальнейшем приводит к почечной недостаточности.

* + 1. **Синдром CINCA/NOMID**

Синдром CINCA/NOMID является наиболее тяжелой формой CAPS. Впервые он описан в 1973 г. Этот синдром был описан как хроническое воспалительное заболевание с сыпью, суставной симптоматикой и хроническим асептическим менингитом. Ассоциация с геном NLRP3 была найдена в 2002 г., однако мутация обнаруживается только у 50–60% больных. Чаще всего CINCA/NOMID встречались спорадически, хотя описаны семейные случаи, которые можно наблюдать благодаря успехам в терапии этого заболевания и улучшению выживаемости таких пациентов. Клинические проявления синдрома CINCA/NOMID дебютируют уже на первом году жизни, во многих случаях – с рождения. Рождаются преждевременно и с небольшой массой тела 33–55% детей. Визитной карточкой CINCA/NOMID наряду с лихорадочным синдромом является «триада», отражающая вовлечение в процесс трех больших систем организма: кожа, суставы и центральная нервная система (ЦНС). Лихорадка часто ежедневная, рецидивирует на протяжении болезни и не бывает эпизодической. Уртикарная сыпь по типу крапивницы, иногда с первых дней жизни. В отличие от других синдромов, она может персистировать в течение длительного времени практически постоянно, может быть папулезной. Характер и интенсивность сыпи варьируют от пациента к пациенту, во времени и в зависимости от активности заболевания.

Поражение ЦНС имеет место почти у всех больных и может проявляться хроническим асептическим менингитом (90%) с головными болями и раздражительностью. В ряде случаев головная боль сопровождается рвотой. Более поздние неврологические нарушения включают повышение внутричерепного давления, приводящее к позднему закрытию переднего родничка, развитию гидроцефалии; отмечается задержка умственного развития и формирования высших когнитивных функций психики (70%). При исследовании с помощью магнитно-резонансной томографии отмечаются расширение желудочков и атрофия головного мозга. Иногда могут развиваться спастическая диплегия и эпилептиформный синдром. Типичный симптом, как и при MWS, — нейросенсорная глухота, которая выявляется у 75% пациентов, обусловленная хроническим воспалением улитки.

Характерным для заболевания и частым является поражение суставов, у 2/3 пациентов – в виде артралгий или транзиторного неэрозивного артрита. У 50% больных поражение суставов отмечено в течение первого года жизни. Наиболее характерно при этом симметричное поражение коленных, голеностопных, локтевых и лучезапястных суставов. У 1/3–1/2 больных уже к 2 годам развивается тяжелая артропатия, обусловленная ускоренным ростом метафизов и эпифизов длинных трубчатых костей и быстрой оссификацией ядер окостенения, а также разрастанием хряща, в отличие от ювенильного артрита (ЮА), при котором отмечается мягкотканная пролиферация синовии. Изменения в суставах являются причиной болевого синдрома и развивающихся суставных деформаций, выраженного нарушения функции. Истинного синовиального воспаления у пациентов практически не отмечается, не формируются эрозии и сужение суставной щели, как при ЮА. У половины детей с CINCA/NOMID развивается недеструктивный среднетяжелый артрит после двухлетнего возраста.

Глазные проявления включают конъюнктивит, увеит, может развиться атрофия зрительного нерва, приводящая к снижению зрения у 25% и к слепоте у половины больных. Больные имеют своеобразный тип лица, лба, седловидный нос, макроцефалию, короткие тонкие конечности и туловище.

В 2001 г. были предложены диагностические критерии синдрома CINCA/NOMID.

Диагноз CINCA/NOMID устанавливается у пациентов с персистирующей мигрирующей уртикарной сыпью различной интенсивности, часто появляющейся с рождения плюс один из следующих признаков:

* симметричная артропатия с эпифизарными и/или метафизарными изменениями
* хронический менингит, нейтрофилез в спинномозговой жидкости;
* исключены другие причины хронического асептического менингита.

Прогноз у пациентов с синдромом CINCA/NOMID всегда считался крайне неблагоприятным. Смертность в подростковом возрасте составляла около 20%, в основном по причине развития инфекционных осложнений или неврологических нарушений. Свидетельством сохраняющегося воспаления могут служить лимфоаденопатия, спленомегалия, длительно повышенные уровни острофазовых белков (СОЭ, СРБ), лейкоцитоз, эозинофилия, гиперглобулинемия, однако аутоантитела не выявляются. Частым осложнением и причиной гибели пациентов является АА-амилоидоз, который у 20% больных развивается уже к 20 годам.

Таким образом, криопиринопатии являются заболеваниями, при которых ведущее значение в индукции воспаления принадлежит гиперпродукции ИЛ-1 фагоцитами врожденного иммунитета без участия системы адаптивного иммунитета. В отличие от ПБ, при криопиринопатиях реализация воспаления, вероятно, меньше связана с функционированием микротубулярного аппарата, так как колхицин при криопиринопатиях обычно не эффективен. Основой лечения криопиринопатий является применение ингибиторов ИЛ-1, которые дают быстрый эффект, существенно улучшая показатели здоровья у пациентов. Традиционные терапевтические мероприятия у пациентов с CAPS заключались в предупреждении воздействия холода и назначении НПВП во время атак у пациентов с FCAS/FCU. При CAPS применялись противовоспалительные, антигистаминные препараты, традиционные иммуносупрессивные и цитостатические средства, в числе которых метотрексат, циклоспорин, азатиоприн, циклофосфан. Однако результаты были разочаровывающими. Положение коренным образом улучшилось с началом широкого использования ингибиторов ИЛ 1, показавших значительное уменьшение всей симптоматики.

Канакинумаб – рекомбинантные человеческие длительно действующие мноклональные анти-ИЛ 1-антитела, которые селективно блокируют ИЛ 1.

Эффективность канакинумаба у пациентов с CAPS лишний раз подтверждает концепцию роли ИЛ 1 как ключевого фактора в патогенезе заболевания. Эффект от его применения одинаков у взрослых и детей. Серьезных нежелательных явлений и фактов летального исхода не отмечено. Некоторые пациенты нуждаются в увеличении дозы (до 300 мг) для индукции полной ремиссии. Режим дозирования (инъекции каждые 2 месяца) способствует высокой комплаентности больных, редкому возникновению минимально выраженных местных реакций.

Другие анти-ИЛ 1-препараты (анакинра и рилонацепт) также демонстрируют эффективность при CAPS, однако пролонгированный период действия и низкая частота встречаемости побочных эффектов на фоне канакинумаба делают его применение предпочтительным, особенно у пациентов с FCAS и MWS [6, 7].

* 1. **Синдром недостаточности мевалонаткиназы (HIDS)**

Гипер-IgD-синдром/синдром дефицита мевалонат-киназы (Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome/Mevalonate Kinasae Deficiency syndrome – HIDS/MVKD) был впервые описан в качестве самостоятельной нозологической единицы в 1984 г.

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Синдром обусловлен мутацией гена, расположенного на длинном плече 12-й пары хромосом и кодирующего фермент мевалонаткиназу. Основная этническая распространенность – датчане, голландцы, французы. Указанный фермент принимает участие в синтезе холестерина и родственных соединений (стероидов, желчных кислот, компонентов клеточных мембран, липидных компонентов соединений липопротеидной природы). Повышение уровня иммуноглобулина D, давшее название синдрому, по-видимому, не играет сколько-нибудь существенной роли в патогенезе заболевания и рассматривается как эпифеномен. Таким образом, в случае HIDS/MVKD мы имеем пример АВС, обусловленного метаболическим дефектом, что «перекидывает мостик» между воспалительными и метаболическими заболеваниями. Следует указать, что мутации гена MVK обусловливают развитие двух заболеваний: гипер-IgD-синдрома, для которого характерна неполная потеря функции указанного фермента (активность мевалонаткиназы сохраняется на уровне 5–15% от нормальной), и мевалоновой ацидурии, при которой отмечается почти полное отсутствие его активности.

Мевалоновая ацидурия относится к очень редким наследственным заболеваниям. К настоящему времени описано 7 вариантов мутаций гена MVK, ответственных за эту тяжелую наследственную патологию. Заболевание проявляется практически с момента рождения и характеризуется выраженными чертами дизморфизма: микроцефалией, долихоцефалией, широкими родничками черепа и их неправильной формой, нарушением формы ушей и их задней ротацией, наличием голубых склер. У таких пациентов рано выявляется центральная катаракта. В последующем у них отмечаются грубая задержка физического и психомоторного развития, гипотензия, мозжечковая атаксия (обусловленная атрофией мозжечка). Кроме того, и это важно отметить, для подобных пациентов характерны спонтанные эпизоды лихорадки, сопровождающиеся рвотой и диареей. Также возможно развитие в более старшем возрасте увеита и лентовидной дегенерации роговицы, синдрома холестаза. Могут отмечаться гематологические нарушения: нормоцитарная гипопластическая анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопения и появление клеточных элементов крови с аномальными формами, что иногда служит причиной ошибочной диагностики миелодиспластического синдрома или врожденной инфекции. Частой причиной гибели подобных пациентов служит септицемия. Таким образом, возможно, что, как и в случае с CAPS, в отношении мевалоновой ацидурии и HIDS/MVKD мы в действительности имеем дело с одним заболеванием, но различной тяжести, которая зависит от степени потери функции фермента мевалонаткиназы.

Дебют заболевания отмечается в раннем возрасте, чаще в первые 2 года жизни, нередко – на первом году. Первый приступ может быть спровоцирован различными стрессовыми воздействиями: инфекцией, травмой, в том числе хирургическим вмешательством, эмоциональным стрессом.

Основные элементы клинической картины HIDS/MVKD следующие:

* Начало, как правило, с первых лет жизни.
* Высокая рецидивирующая лихорадка с ознобом.
* Продолжительность лихорадочных эпизодов – от 2 до 7 (чаще 3–5) дней.
* Сыпь – пятнисто-папулезная, уртикарная, редко – петехиально-пурпурная.
* Шейная лимфоаденопатия с болезненными лимфатическими узлами.
* Боль в животе, рвота, диарея.
* Гепатоспленомегалия.
* Головная боль.
* Артралгии, артрит крупных суставов (недеструктивный).
* Оральные и генитальные язвы.

Лихорадка рассматривается как обязательный симптом. Достигает фебрильных значений. Продолжительность эпизода не превышает 1 нед, обычно 3–5 дней. Интервалы между приступами – 2–8 недель, по другим данным – от 3 до 6 недель. Лихорадка часто сопровождается ознобами. Отмечаются выраженное ухудшение самочувствия во время атаки, слабость, разбитость. Сыпь служит одним из основных проявлений, наблюдается у 82% пациентов. Проявляется чаще пятнисто-папулезными, реже уртикарными высыпаниями, может иметь петехиальный характер. Изредка возможно развитие сыпи по типу анулярной эритемы. Кожные изменения часто, но не всегда, носят относительно стойкий характер и могут купироваться в числе последних. У ряда пациентов имеют место оральные и генитальные афты. Поражения слизистых оболочек встречаются значительно реже, чем кожи. У ряда пациентов также описывается увеличение печени и селезенки. Лимфоаденопатия одно из наиболее характерных проявлений. Чаще всего увеличиваются шейные лимфатические узлы. Увеличение обычно двустороннее, иногда достигает значительных размеров, явно меняя контуры шеи. Сообщается о возможности увеличения во время приступа мезентериальных лимфатических узлов, что выявлялось при УЗИ. Гастроэнтерологическая симптоматика является весьма типичной. Представлена болями в животе, которые нередко могут достигать значительной силы (но все же не столь интенсивны, как боль при FMF), сопровождающимися тошнотой и рвотой, а также диареей. Диарея встречается у 82% пациентов, стул может быть водянистым, изредка с примесью крови, однако ее эпизоды непродолжительны.

Неврологические проявления. Самым типичным является головная боль во время атаки. У небольшой группы взрослых пациентов с HIDS/MVKD развивались более серьезные неврологические нарушения, включающие задержку психического развития различной степени тяжести, атаксию и эпилептиформные приступы, что сближает HIDS/MVKD с мевалоновой ацидурией и служит как бы переходной формой заболевания [3].

Офтальмологические проявления. Относятся к числу очень редких, встречаются у единичных пациентов, также являются сближающим моментом между HIDS/MVKD и мевалоновой ацидурией. Описывают развитие во время приступа конъюнктивита, нумулярного кератита, приводящего к значительной потере зрения. Данная патология клинически проявляется светобоязнью, болью и резью в глазах, покраснением глаз. Поражение суставов – весьма частое проявление синдрома HIDS/MVKD. Проявляется артралгиями или, реже, транзиторным неэрозивным артритом с поражением преимущественно коленных и голеностопных суставов. Имеются отдельные наблюдения стойкого артрита, в частности, у пациента, имевшего наряду с типичными атаками и нумулярный кератит, которому в связи со стойкостью артрита ревматологом был назначен метотрексат.

Поражение почек. Имеется описание пациента с типичными атаками, тяжелым течением заболевания и выявлением мутации гена MVK, мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита, проявлявшегося макрогематурией, выраженной протеинурией и артериальной гипертензией. Морфологически в биоптате почки выявлены фокальная пролиферация мезангиальных клеток и матрикса, утолщение стенок капилляров клубочков за счет наложения клеток мезангия с минимальной лимфоцитарной инфильтрацией. Отложения депозитов IgA не выявлено.

Подтверждает диагноз обнаружение мутаций гена MVK. Повышение концентрации мевалоновой кислоты в моче во время приступов хотя и весьма характерно для HIDS, однако не имеет существенного значения в клинической практике из-за методических сложностей ее определения. Во время атак заболевания отмечается повышение уровня острофазовых реактантов (лейкоцитоз, повышенные концентрации СРБ и SAA)

Лечение HIDS остается проблематичным. Попытки использования в терапии колхицина и иммуносупрессантов не увенчались успехом.

Прогноз при HIDS вполне благоприятный. Амилоидоз развивается менее чем у 3% пациентов. Атаки могут отсутствовать в течение нескольких месяцев и даже лет. Артрит при HIDS не является деструктивным и не приводит к инвалидизации. В то же время полное излечение от заболевания представляется на сегодняшний день проблематичным.

* 1. **TRAPS (периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухоли).**

Механизмы воспаления несколько отличаются при еще одном периодическом воспалительном синдроме – TRAPS (ранее именовался семейной ирландской лихорадкой). Это заболевание характеризуется приступами лихорадки в сочетании с болями в животе (у 77% больных). Абдоминалгии сходны с таковыми при ПБ: боли начинаются резко, сопровождаются симптомами раздражения брюшины, в 1/3 случаев приводят к неоправданному хирургическому вмешательству. В 64% случаев отмечаются миалгии, сочетающиеся, по данным проведенных биопсий, с моноцитарными фасцикулитами, которые можно выявить с помощью магнитно-резонансной томографии. Боль обычно носит колющий характер и нередко сопровождается рожеподобной сыпью. Реже отмечается уртикарная, макулярная сыпь, она может носить серпигинозный и сетчатый характер. У половины больных наблюдаются поражение глаз в виде рецидивирующего конъюнктивита и переднего увеита, а также периорбитальные отеки. К другим частым симптомам TRAPS относятся артралгии и артриты (у 51% больных), плеврит (у 32%) и неврологические проявления, такие как головная боль (у 68%), асептический менингит, неврит глазного нерва, нарушение поведения. Более редкие клиническими проявления – боли в мошонке, перикардит, фарингит и шейная лимфаденопатия [2].

Серьезным осложнением является АА-амилоидоз, который наблюдается у 24% больных с мутацией, затрагивающей цистеин, и у 2% пациентов без данной мутации, как правило, при отсутствии адекватного лечения. Первые симптомы заболевания появляются, как правило, в детском и подростковом возрасте (в среднем, в 10 лет), однако описано начало заболевания как на первом году жизни, так и в 63 года. Существенным отличием приступов TRAPS от таковых ПБ является более длительное течение воспалительных атак – около 14 дней, однако приступ может длиться в течение многих недель.

Причиной развития TRAPS является аутосомнодоминантная мутация в гене TNFRSF1A, который кодирует p55 субъединицу рецептора фактора некроза опухоли-α (TNFR1), что и послужило причиной переименования семейной ирландской лихорадки в TRAPS. Вариант, при котором происходит замена цистеина в аминокислотной последовательности рецептора, отличается наиболее тяжелым течением и высоким риском развития амилоидоза [2].

* 1. **PFAPA-синдрома (Синдром Маршалла)**

Болезнь также называют синдромом Маршалла, по имени автора, который в 1987 г. описал состояние, характеризующееся следующим симптомокомплексом: гектическая лихорадка с ознобом и подъемом температуры до 40 C, дебютирующая до 5-летнего возраста и характеризующаяся рецидивирующими приступами, цикличность которых колеблется от 2 до 12 недель, это состояние может сохраняться годами. Синдром сопровождается афтозным стоматитом, фарингитом, аденоидитом, нередко абдоминальными болями, артралгиями, повышенной СОЭ и лейкоцитозом, асимптомными интервалами между приступами.

Истинная распространенность PFAPA-синдрома не установлена, однако он встречается гораздо чаще, чем другие АВС.

В отличие от большинства АВС генетическая природа PFAPA не выяснена и этиология этого синдрома неизвестна. Это обстоятельство значительно затрудняет изучение патогенеза синдрома PFAPA, который в отношении механизмов развития является одним из наименее изученных среди указанных заболеваний. Однако нет сомнения, что активация провоспалительных цитокинов служит одним из ключевых звеньев в развитии PFAPA-синдрома. Показано, что пациенты с PFAPA имеют постоянно повышенные (в том числе и в межприступном периоде) по сравнению с контрольными лицами соответствующего возраста и пола уровни ИЛ 1, ИЛ 6, ФНО в крови.

Среди заболевших детей преобладают мальчики. Заболевание чаще всего начинается в возрасте от 2 до 5 лет. Синдром Маршалла отличается четкой периодичностью приступов. Средний промежуток времени равен 28,2 дня. Различия в длительности межприступных периодов связаны с тем, что со временем они удлиняются. В большинстве наблюдений приступы продолжаются в течение 4–8 лет. Несмотря на длительное хроническое течение заболевания, как правило, никаких нарушений роста и развития ребенка не отмечается.

Лихорадка во время приступа обычно носит фебрильный характер, достигая 40 C. Иногда появлению лихорадки предшествует короткий период недомогания: слабость, раздражительность, озноб, головная боль, артралгии, рвота, реже – боли в животе. В этот период, как правило, не выявляется никаких катаральных явлений, дизурических расстройств, неврологических проявлений и других признаков, как уже указывалось. Лихорадочный эпизод обычно длится 3–5 дней.

Фарингит сопровождает лихорадочный приступ и отличается большим постоянством (до 77% случаев). Формы фарингита (тонзиллита) могут быть различными: от нетяжелых катаральных до выраженных с наличием наложений и выпота в ретротонзиллярных карманах.

Афтозный стоматит является менее постоянным симптомом и проявляется с частотой от 30 до 70%. Афты чаще всего бывают немногочисленными и выявляются не при каждом приступе. У 1/3 больных температурные пики могут сопровождаться артралгиями и абдоминальными болями, которые обычно бывают не резко выраженными. Дети также могут жаловаться на головную боль. Во время фебрильного приступа отмечается повышение лабораторных показателей воспалительной активности (лейкоцитоз, повышение СОЭ до 30-40 мм/ч и уровня СРБ иногда до 100 мг/л). Имеет место небольшое нарастание концентрации IgG, IgA, IgM. Все лабораторные сдвиги по окончании приступа быстро нормализуются.

Клиническая картина синдрома Маршалла у большинства детей достаточно однотипна, что позволило сформулировать четкие клинические критерии этого заболевания, однако нередко встречаются пациенты, у которых формирование синдрома происходит сложно и длительное время диагноз не удается верифицировать.

До настоящего времени сохраняют свое значение критерии диагностики синдрома, сформулированные Маршаллом:

* Периодические эпизоды лихорадки с регулярными интервалами, дебютировавшие в возрасте до 5 лет.
* Общие симптомы нарушения состояния в отсутствие признаков ОРВИ в сочетании с одним из нижеуказанных признаков:

1) афтозный стоматит;

2) шейный лимфоаденит;

3) тонзиллит (фарингит).

* Наличие лабораторных маркеров острого воспалительного процесса:

1) лейкоцитоз;

2) повышение СОЭ.

* Полное отсутствие симптомов заболевания между фебрильными приступами.
* Нормальный рост и развитие ребенка.

Диагностика синдрома Маршалла, не смотря на наличие довольно типичного симптомокомплекса, нередко представляет большие трудности. Концепция диагностического поиска при наличии у ребенка лихорадочного синдрома всегда является очень сложной задачей, особенно в ранние сроки, когда еще не все проявления того или иного АВС налицо. Учитывая клинические трудности в интерпретации клинического синдрома, ключом к диагнозу следует считать мультидисциплинарный подход, исключающий широкий спектр разнообразных состояний, особенно в дебюте заболевания, когда имеется только лихорадочный синдром.

Для верификации диагноза используется алгоритм, который предусматривает исключение широкого спектра инфекционных заболеваний, сопровождающихся рецидивирующим типом лихорадочных реакций. Исключают также туберкулезную инфекцию, ревматические заболевания, онкогематологическую патологию. После этого в круг дифференцируемых состояний включают аутовоспалительные заболевания, в том числе синдром PFAPA, идиопатический афтозный стоматит, гипер-IgD-синдром, семейную средиземноморскую лихорадку, TRAPS.

Терапия синдрома PFAPA окончательно не разработана и продолжает обсуждаться.

Тактика лечения этого синдрома складывается из воздействия на два звена развития заболевания. Во-первых, это лечение самого лихорадочного приступа и сопутствующей ему клинической симптоматики, а во-вторых – предупреждение новых атак заболевания. Для лечения приступа использовались различные противовоспалительные препараты: НПВП, ГК и антибиотики. В межприступный период дети здоровы, однако приступы продолжают рецидивировать. Применение антибиотиков у данной группы пациентов также оказывается нерезультативным [8].

Одним из способов лечения PFAPA-синдрома является хирургическое вмешательство – тонзиллэктомия или аденотонзиллэктомия, которая часто приводит к выздоровлению ребенка

1. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В диагностике аутовоспалительных синдромов (АВС) важную роль отводят генетическому анализу. Выявление мутаций причинных генов необходимо для верификации варианта АВС, которые нередко фенотипически очень схожи между собой. В настоящее время для лечения АВС используют спектр препаратов, модулирующих те или иные звенья воспаления. Однако по-прежнему существует проблема резистентности к имеющейся в арсенале терапии. Это говорит о необходимости разработки новых биологических препаратов, позволяющих контролировать воспаление. Кроме того, патогенетическая терапия АВС является пожизненной, дорогостоящей и иногда сопровождается нежелательными реакциями, что ухудшает качество жизни больных. В таких случаях логично изучение эффективности методов терапии с применением клеточных технологий (трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и генной терапии).

Больные с АВС нуждаются в мультидисциплинарном подходе с участием различных специалистов. Наиболее существенным аспектом диагностики представляется осведомленность врачей первичного звена о наличии таких редких заболеваний, как АВС, поскольку раннее распознание этих состояний является ключом к успешному лечению.

1. **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**
2. Аутовоспалительные заболевания / В.В. Рамеев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – № 29 (4). – С. 49-60
3. Козлова, А.Л. Сложности диагностики и терапии периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли / А.Л. Козлова, А.Ю. Щербина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2014. – . – № 3. – С. 57-60
4. Салугина, С.О. Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу / С.О. Салугина, Е.С. Федоров, Е.М. Агафонова // Научно-практическая ревматология. – 2019. – . – № 52 (2). – С. 125-132
5. Шилкина, Н Аутовоспалительные заболевания в практике ревматолога / Н Шилкина, И Дряженкова, И Масина // Врач. – 2018. – . – № 29 (5). – С. 32-36
6. Щербина, А.Ю. Аутовоспалительные заболевания – взгляд иммунолога. / А.Ю. Щербина, И Дряженкова, И Масина // Современная ревматология.. – 2015. – . – № 1. – С. 48-54
7. Drenth, J.P. Hereditary periodic fever / J.P. Drenth, J.W. van der Meer // N. Engl. J. Med.. – 2001. – . – Т. 245, № 24. – С. 1748-1757
8. Fietta, P. Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes / P. Fietta, J.W. van der Meer // Acta Biomed.. – 2004. – . – Т. 75, № 2. – С. 92-99
9. Garavello, W. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study / W. Garavello, M. Romagnoli // J. Pediatr. – 2009. – . – Т. 155, № 2. – С. 250-253