

Дифференциальный диагноз системных аутовоспалительных заболеваний

С.В. Моисеев, В.В. Рамеев

Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Для корреспонденции:
С.В. Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5.
avt420035@yahoo.com.

Для цитирования:
Моисеев С.В., Рамеев В.В. Дифференциальный диагноз системных аутовоспалительных заболеваний. *Клин фармакол тер* 2022;31(2):5-13 [Moiseev S, Rameev V. Differential diagnosis of systemic autoinflammatory diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(2):5-13 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-5-13.

Иммуновоспалительные заболевания сегодня рассматривают как континуум, предполагающий сложное взаимодействие нарушений врожденного (аутовоспаление) и приобретенного (аутоиммунитет) иммунного ответа. Аутовоспалительные реакции являются ключевым фактором патогенеза многочисленных, но редко встречающихся моногенных аутовоспалительных заболеваний и некоторых полигенных болезней (таких как болезнь Стилла взрослых или идиопатический рецидивирующий перикардит). Предполагать аутовоспалительное заболевание следует при наличии клинических (прежде всего лихорадки) и лабораторных (повышение СОЭ и содержания С-реактивного белка, нейтрофильный лейкоцитоз) признаков воспаления, которые нельзя объяснить другими более частыми причинами, такими как инфекции, злокачественные новообразования или аутоиммунные заболевания. Для многих чаще встречающихся моногенных аутовоспалительных заболеваний, таких как периодическая болезнь или криопирин-ассоциированный периодический синдром, характерны приступы лихорадки, сопровождающейся другими клиническими симптомами, которые начинаются в детском или подростковом возрасте и могут проходить самостоятельно. В части случаев сходные проявления наблюдаются у родственников пробанда. Однако при всех аутовоспалительных заболеваниях возможно появление симптомов в зрелом или даже пожилом возрасте и хроническое/рецидивирующее течение без стереотипных приступов. В редких случаях “первым” проявлением, заставляющим обсудить диагноз аутовоспалительного заболевания, оказывается АА-амилоидоз с поражением почек. При наследственных заболеваниях важное значение в диагностике имеет молекулярно-генетическое исследование.

Ключевые слова. Аутовоспалительные заболевания, периодическая болезнь, крио-

пирин-ассоциированный периодический синдром, TRAPS, недостаточность мевалонаткиназы, колхицин, ингибиторы ИЛ-1.

В 1999 г. Michael McDermott и Daniel Kastner предложили термин “аутовоспаление” для обозначения группы заболеваний, характеризующихся периодическим развитием локализованного или системного воспаления при отсутствии каких-либо этиологических факторов и аутоиммунных нарушений (аутоантител и аутореактивных лимфоцитов) [1]. В отличие от аутоиммунных заболеваний, генез которых связан с аутоагрессией адаптивного (приобретенного) гуморального или клеточного иммунитета, ключевую роль в патогенезе аутовоспалительных заболеваний играют генетически детерминированные нарушения врожденного иммунитета. Первоначально к этой группе относили несколько редких моногенных заболеваний (наследственных периодических воспалительных синдромов), обусловленных мутациями определенных генов, таких как периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка), синдром недостаточности мевалонаткиназы (гипериммуноглобулинемия D; HIDS/MKD), периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TNF receptor associated periodic syndrome – TRAPS), криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), однако на протяжении последнего десятилетия количество известных аутовоспалительных заболеваний непрерывно увеличивалось на фоне внедрения более совершенных методов молекулярно-генетического исследования в клиническую практику.

Механизмы развития аутовоспалительных заболеваний сложные и неоднородные, так как мутации генов могут вызывать патологические изменения на разных уровнях воспа-

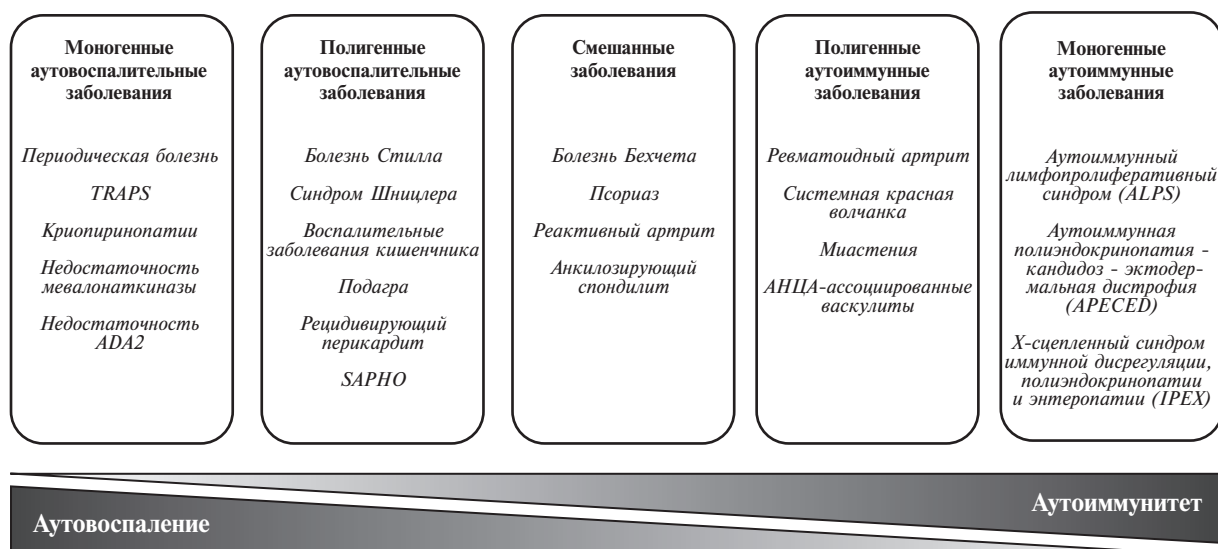


Рис. 1. Континуум иммуновоспалительных заболеваний, предполагающий взаимодействие нарушений врожденного (аутовоспаление) и приобретенного (аутоиммунитет) иммунитета

лительного ответа, включая функцию рецепторов, передачу сигнала или эффекторные механизмы воспаления [2]. Например, для инфламмасомпатий характерна неконтролируемая активация инфламмосомы – крупного молекулярного комплекса, образующегося в макрофагах и нейтрофилах и в обычных условиях обеспечивающего защиту от чужеродных микроорганизмов, прежде всего, бактерий. В состав инфламмосомы входит прокаспаза-1, превращающаяся в каспазу-1, которая вызывает активацию и секрецию интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-18, обладающих мощной провоспалительной активностью [3]. Причинами моногенных аутовоспалительных заболеваний могут быть также активация ядерного фактора (NF) κB, повышенная секреция интерферонов I типа, нарушение образования антагонистов эндогенных цитокинов, мутации генов внутриклеточных NOD2-рецепторов и другие механизмы. При некоторых аутовоспалительных заболеваниях, в частности болезни Стилла взрослых или рецидивирующем перикардите, первичный генетический дефект не установлен или отсутствует, в связи с чем их считают полигенными. Количество известных моногенных аутовоспалительных заболеваний исчисляется несколькими десятками. Все они встречаются редко, однако аутовоспаление имеет важное значение и в патогенезе более распространенных воспалительных заболеваний, таких как подагрический артрит, спондилоартрит, воспалительные заболевания кишечника и др.

Учитывая результаты генетических исследований и изучения механизмов дисфункции врожденного иммунитета, первоначально аутовоспалительные заболевания противопоставляли аутоиммунным заболеваниям, характеризующимся нарушениями адаптивного иммунитета [4]. Однако сегодня иммуновоспалительные заболевания рассматривают скорее как континуум, предполагающий сложное взаимодействие врожденного и приобретенного иммунного ответа и, соответственно,

преобладание тех или иных нарушений [5,6]. Это означает, что аутовоспалительные реакции являются ключевым фактором патогенеза моногенных аутовоспалительных заболеваний, которые находятся на одном конце этого спектра, но принимают участие и в развитии классических аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка или ANCA-ассоциированные васкулиты (рис. 1) [7,8].

Когда предполагать системные аутовоспалительные заболевания?

Как указано выше, аутовоспалительными считают не только орфанные наследственные заболевания, но и подагру, воспалительные заболевания кишечника или анкилозирующий спондилит, обсуждение которых выходит за рамки настоящей статьи. Соответственно, ниже рассматриваются подходы к диагностике и дифференциальной диагностике только некоторых моногенных и полигенных системных аутовоспалительных заболеваний. Распознавание их, даже при наличии типичных симптомов, нередко представляет трудности в силу низкой информированности врачей о редких заболеваниях в целом и полиморфности клинических проявлений. В связи с этим диагноз аутовоспалительных заболеваний часто устанавливают с большим опозданием, иногда спустя десятилетия после появления первых симптомов. Например, среди 1049 пациентов с различными моногенными аутовоспалительными заболеваниями, включенных в международный регистр Eurofever, медиана срока от начала болезни до установления диагноза составила 7,3 года (от 0,3 до 76 лет), хотя авторы отметили снижение этого показателя в последние десятилетия [9]. Среди более 240 больных с периодической болезнью, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева, в первые 5 лет после появления симптомов диагноз не был установлен ни в одном случае, а у значительной части пациентов срок до установления

диагноза достигал 20-30 лет [10]. Дополнительные диагностические трудности создает и тот факт, что некоторые аутовоспалительные заболевания были описаны сравнительно недавно и мало известны даже специалистам, а для подтверждения диагноза необходимы молекулярно-генетические исследования, которые могут быть недоступными. Более того, они не всегда позволяют установить нозологический диагноз, особенно если тестируются не все гены, мутации которых могут привести к развитию аутовоспалительных заболеваний [11]. В упомянутом выше регистре Eurofever у 9% из 1049 пациентов какие-либо мутации генов выявлены не были, а у 5% больных генетические тесты не проводились по техническим или финансовым причинам [9]. Необходимо отметить, что первый показатель явно занижен, так как в обычной клинической практике мутации генов не удается выявить более чем у половины пациентов с предполагаемыми системными аутовоспалительными заболеваниями [12]. Кроме того, результаты генетического исследования могут оказаться мало информативными, если определяются мутации, клиническое значение которых еще не известно. Необходимо однако подчеркнуть, что приведенные данные не снижают актуальность более широкого использования современных молекулярно-генетических методов для диагностики и дифференциальной диагностики аутовоспалительных заболеваний.

Учитывая наследственный генез моногенных аутовоспалительных заболеваний, первые симптомы их нередко появляются в детском возрасте, а похожие проявления могут наблюдаться у родственников больного. Тем не менее, дебют любого системного аутовоспалительного заболевания возможен и в зрелом и даже пожилом возрасте, а часть пациентов с легким фенотипом, отражающим низкую пенетрантность имеющихся мутаций, могут долгое время не обращаться к врачу. Семейный анамнез, конечно, имеет ключевое значение для распознавания наследственных заболеваний, хотя он может и отсутствовать, особенно при аутосомно-рецессивном типе наследования, а также в небольших семьях. При построении генеалогического древа следует учитывать и возможную вариабельность фенотипа заболевания у членов одной семьи. В регистре Eurofever положительный семейный анамнез определялся менее чем у половины больных с моногенными аутовоспалительными заболеваниями (периодическая болезнь – 34% случаев, CAPS – 48%, TRAPS – 42%, HIDS/MKD – 26%) [9].

Предполагать аутовоспалительное заболевание следует при наличии клинических (прежде всего лихорадки) и лабораторных (повышение СОЭ и содержания С-реактивного белка, нейтрофильный лейкоцитоз) признаков воспаления, которые нельзя объяснить другими более частыми причинами, такими как инфекции, злокачественные новообразования или аутоиммунные заболевания. Для многих чаще встречающихся моногенных заболеваний, таких как периодическая болезнь или CAPS, характерны эпизоды (приступы) лихорадки,

которые возникают периодически без явных причин или провоцируются факторами окружающей среды, в том числе стрессом или вирусными инфекциями [8]. В связи с этим в зарубежной литературе их называют “семейными периодическими лихорадками”. Лихорадка обычно сопровождается другими клиническими симптомами, включая разнообразные кожные высыпания, боли в суставах и мышцах, серозит (перитонит, плеврит, перикардит и артрит), лимфаденопатию и др., которые сходны с проявлениями аутоиммунных заболеваний [13,14]. При опросе взрослых пациентов обращают на себя внимание длительный анамнез (месяцы и годы, а иногда даже десятилетия), стереотипность приступов и отсутствие симптомов в межприступные периоды. Антибиотики не оказывают никакого влияния на проявления аутовоспалительных заболеваний, хотя спонтанное улучшение симптомов может создать ложное представление об эффективности антибактериальной терапии, как правило, только в самом начале болезни, так как со временем отсутствие какого-либо ответа на лечение становится очевидным. Нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды могут несколько уменьшить проявления аутовоспаления, однако в целом они мало эффективны или неэффективны при моногенных аутовоспалительных заболеваниях. В то же время глюкокортикоиды и базисные противовоспалительные препараты остаются средствами первой линии при болезни Стилла взрослых и некоторых других полигенных аутовоспалительных заболеваниях.

В редких случаях “первым” проявлением, заставляющим обсуждать диагноз аутовоспалительного заболевания, оказывается АА-амилоидоз с поражением почек. Т. Laneу и соавт. проанализировали 46 случаев АА-амилоидоза у больных с семейными периодическими лихорадками, в том числе периодической болезнью, TRAPS, CAPS и HIDS/MKD [15]. Хотя медиана возраста на момент развития основного заболевания составила 5 лет, а на момент появления признаков АА-амилоидоза – 38 лет, у половины больных диагноз моногенного аутовоспалительного заболевания до развития АА-амилоидоза не обсуждался. Сходные данные были получены и в другом исследовании, в котором диагноз АА-амилоидоза предшествовал диагнозу основного заболевания у 40 из 41 пациента с TRAPS [16].

АА-амилоидоз – это вторичный вариант амилоидоза, которые развивается при различных хронических воспалительных заболеваниях, в том числе аутовоспалительных [17]. Предшественником АА-амилоида является сывороточный амилоид А (SAA) – белок острой фазы, содержание которого в крови повышается при воспалении. Хотя при АА-амилоидозе отложения амилоида, как и при других типах системного амилоидоза, можно обнаружить в разных органах, тем не менее, клинически он проявляется только нефропатией, характеризующейся постепенно нарастающей протеинурией с развитием нефротического синдрома и последующим присоединением хронической почечной

ТАБЛИЦА 1. Классификационные критерии Eurofever/PRINTO наследственных периодических лихорадок

Периодическая болезнь	CAPS	TRAPS	MKD/HIDS
Мутация <i>MEFV</i> и по крайней мере 1 признак (или 2 при наличии неопределенного генотипа):	Мутация <i>NLPR3</i> и по крайней мере 1 признак (или 2 при наличии неопределенного генотипа):	Мутация <i>TNFRSF1A</i> и по крайней мере 1 признак (или 2 при наличии неопределенного генотипа):	Мутация <i>MVK</i> и по крайней мере 1 признак:
<ul style="list-style-type: none"> • Длительность приступа 1-3 дня • Артрит • Боль в груди • Боль в животе 	<ul style="list-style-type: none"> • Крапивница • Покраснение глаз (конъюнктивит, эписклерит, увеит) • Нейросенсорная тугоухость 	<ul style="list-style-type: none"> • Длительность приступов ≥ 7 дней • Миалгии • Мигрирующая сыпь • Периорбитальный отек • Семейный анамнез 	<ul style="list-style-type: none"> • Желудочно-кишечные симптомы • Шейный лимфаденит • Афтозный стоматит
Чувствительность 94% Специфичность 95%	Чувствительность 100% Специфичность 100%	Чувствительность 95% Специфичность 99%	Чувствительность 98% Специфичность 100%
По крайней мере 6 из 9: <i>Наличие</i>	По крайней мере 2 из 5:	≥ 5 баллов: <i>Наличие</i>	По крайней мере 3 из 6:
<ul style="list-style-type: none"> • Этническая принадлежность • Длительность приступа 1-3 дня • Артрит • Боль в груди • Боль в животе 	<ul style="list-style-type: none"> • Крапивница • Приступы провоцируются холодом/стрессом • Нейросенсорная тугоухость • Хронический асептический менингит • Изменения скелета (разрастание эпифизов/выступающие лобные бугры) 	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка ≥ 7 дней (2 балла) • Лихорадка 5-6 дней (1 балл) • Мигрирующая сыпь (1 балл) • Периорбитальный отек (1 балл) • Миалгии (1 балл) • Семейный анамнез (1 балл) 	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст в начале болезни <1 года • Желудочно-кишечные симптомы • Болезненные лимфатические узлы • Афтозный стоматит • Триггеры • Макулопапулярная сыпь
<i>Отсутствие</i>		<i>Отсутствие</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Афтозный стоматит • Крапивница • Макулопапулярная сыпь • Болезненные лимфатические узлы 		<ul style="list-style-type: none"> • Афтозный стоматит (1 балл) • Тонзиллофарингит (1 балл) 	
Чувствительность 91% Специфичность 92%	Чувствительность 80% Специфичность 91%	Чувствительность 87% Специфичность 92%	Чувствительность 91% Специфичность 82%

Примечание: классификационные критерии, приведенные в верхней части таблицы, используются в тех случаях, когда выявлена патогенная или вероятно патогенная мутация соответствующего гена (гетерозиготная или компаундная гетерозиготная при аутосомно-рецессивном типе).

недостаточности. В отличие от гломерулонефрита, при амилоидозе почек изменения мочевого осадка, прежде всего микрогематурия, обычно отсутствуют. Диагноз амилоидоза необходимо подтвердить при гистологическом исследовании, причем альтернативой биопсии почки может быть исследование слизистой оболочки желудка или прямой кишки или подкожно-жировой клетчатки, хотя при отрицательном результате биопсии этих тканей необходимо все же выполнить биопсию почки. В клинических исследованиях у пациентов с некоторыми моногенными аутовоспалительными заболеваниями, в том числе периодической болезнью, TRAPS и CAPS, частота АА-амилоидоза достигала 10-15% [17]. Однако оценить истинную распространенность этого осложнения аутовоспаления сложно, так как она зависит не только от нозологической формы, но и других факторов, в частности типа стационара, в котором проводится исследование (в нефрологическом отделении частота АА-амилоидоза при аутовоспалительных заболеваниях обычно завышается), длительности наблюдения и возможности эффективного лечения. Например, при периодической болезни риск развития АА-амилоидоза значительно снизился на фоне широко применения колхицина [18].

У части больных с моногенными и полигенными аутовоспалительными заболеваниями, например, с болезнью Стилла взрослых, отсутствуют четко очерченные приступы, а болезнь характеризуется хроническим течением, нередко в виде чередующихся обострений и ремиссий. В таких случаях отмечается картина хронического воспалительного заболевания со стойкой лихо-

радкой, поражением кожи, суставов, мышц и/или других органов и тканей. Учитывая полиморфизм клинических проявлений различных аутовоспалительных заболеваний, выделить какие-то ключи к диагнозу сложно. Обычно их наличие обсуждают после исключения других причин воспаления, в том числе инфекций, злокачественных опухолей, гемобластозов и аутоиммунных заболеваний.

Моногенные аутовоспалительные заболевания

Среди моногенных аутовоспалительных заболеваний наиболее изучены и чаще встречаются периодическая болезнь, TRAPS, CAPS и HIDS/MKD, которые характеризуются приступообразным течением. Недавно были разработаны новые классификационные критерии этих заболеваний, которые разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия патогенной мутации соответствующего гена (табл. 1) [19]. Эти критерии могут быть использованы для дифференциальной диагностики моногенных аутовоспалительных заболеваний (прежде всего в клинических и эпидемиологических исследованиях) в тех случаях, когда приступы лихорадки в сочетании с повышением содержания белков острой фазы (СОЭ, СРБ и/или SAA) продолжаются в течение по крайней мере 6 мес и исключены другие причины воспаления.

Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка). Аутосомно-рецессивное заболевание, развивающееся преимущественно у армян, евреев-сефардов, турков, арабов и представителей некоторых других этнических групп и обусловленное гомозиготными или

компаундными гетерозиготными мутациями гена *MEFV*, кодирующего белок пирин [20]. Синтез измененного белка приводит к неконтролируемой активации инфламмосомы и увеличению секреции провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1. Приступы периодической болезни обычно начинаются в детском возрасте (часто до 10 лет) и значительно реже в возрасте 20-30 лет. Результаты крупного турецкого исследования у 2246 пациентов с периодической болезнью показали, что начало приступов в возрасте старше 20 лет ассоциировалось с менее тяжелым течением заболевания и меньшей частотой гомозиготной и гетерозиготной мутации *M694V*, характеризующейся высокой пенетрантностью [21]. У большинства больных с периодической болезнью наблюдаются стереотипные абдоминальные приступы, которые возникают с определенной периодичностью и характеризуются острой болью по всему животу (асептический перитонит), сопровождающейся лихорадкой, лабораторными признаками воспаления и нередко сухим плевритом. Все симптомы проходят самостоятельно в течение нескольких дней. Более редкие проявления – моно- или олигоартрит с преимущественным поражением крупных суставов (например, коленных), сакроилиит, рожеподобная эритема, перикардит. Стойкое неконтролируемое воспаление может привести к развитию АА-амилоидоза почек, частота которого выше у пациентов с рецидивирующим артритом [22].

Недавно было описано еще одно аутовоспалительное заболевание, связанное с мутацией гена *MEFV*, – пирин-ассоциированное аутовоспаление с нейтрофильным дерматозом (*pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis – PAAND*) [23]. Характеризуется приступами лихорадки в сочетании с поражением кожи, включая акне и гангренозную пиодермию.

Криопирин-ассоциированный периодический синдром. Аутосомно-доминантное заболевание, которое проявляется тремя разными фенотипами: семейная холодоявая крапивница, синдром Макла-Уэллса и мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (*Neonatal Onset Multisystemic Inflammatory Disease – NOMID*) [24]. В основе развития всех трех фенотипов CAPS лежат мутации гена *NLRP3*, который кодирует белок криопирин, участвующий в образовании инфламмосомы. Как и при периодической болезни, активация инфламмосомы приводит к увеличению секреции провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1 и ИЛ-18.

Первые симптомы CAPS появляются в детском возрасте (от 1 месяца до 5 лет), однако диагноз обычно устанавливают с большим опозданием. Например, в регистре Eurofever среди 136 больных с CAPS медиана возраста на момент начала заболевания составила 0,8 лет, а на момент установления диагноза – 15 лет (до 36 лет) [25]. Самый легкий фенотип CAPS – семейная холодоявая крапивница, которая характеризуется приступами лихорадки, уртикарной сыпи, конъюнктивита и артралгий, возникающими в течение 12 ч после воз-

действия холода. Приступы чаще продолжаются не более 24 ч. Сходные приступы, но без явных триггеров, наблюдаются и при синдроме Макла-Уэллса, при котором развивается также нейросенсорная тугоухость и нередко – АА-амилоидоз с преимущественным поражением почек. При самом тяжелом фенотипе CAPS – синдроме NOMID помимо крапивницы, лихорадки, артралгий и потери слуха (более ранней, чем при синдроме Макла-Уэллса) отмечают поражение центральной нервной системы (хронический асептический менингит, головная боль, нарушения когнитивной функции и интеллекта), прогрессирующее снижение остроты зрения, деформацию костей и суставов, задержку роста, укорочение ног и рук, дисморфизм лица. Одним из ключевых симптомов CAPS, позволяющим обсуждать этот диагноз, является крапивница (часто холодоявая), которая в регистре Eurofever наблюдалась у 89% из 136 пациентов с этим заболеванием [25]. Необходимо учитывать, что течение CAPS может быть не только приступообразным, но и хроническим.

TRAPS (старое название “семейная ирландская лихорадка”). Аутосомно-доминантное аутовоспалительное заболевание, обусловленное мутациями гена *TNFRSF1A*, который кодирует р55 субъединицу рецептора фактора некроза опухоли (ФНО)- α . Мутации гена приводят к активации NF- κ B и инфламмосомы за счет различных механизмов, включая усиление оксидативного стресса, нарушение аутофагии и смывания (*shedding*) растворимых рецепторов ФНО- α , которые подавляют действие провоспалительных факторов [26]. По данным регистра Eurofever, в который включены 158 пациентов с TRAPS, заболевание в большинстве случаев начиналось в раннем детском возрасте, хотя у 22% больных первые симптомы появились в возрасте старше 18 лет [27]. В отличие от периодической болезни, при TRAPS наблюдаются более длительные приступы, которые продолжаются от одной до трех недель, хотя в трети случаев проходят в течение нескольких дней. TRAPS характеризуется приступами лихорадки в сочетании с болями в животе (часто со рвотой и диареей), болями в крупных суставах и мышцах, кожными высыпаниями (макулопапулярная или уртикарная сыпь, мигрирующая сыпь, реже рожеподобная эритема) и изменениями со стороны органа зрения (периорбитальный отек или боль, конъюнктивит). При обследовании отмечается увеличение шейных и других лимфатических узлов, которые могут быть болезненными при пальпации. В зрелом возрасте TRAPS может осложниться АА-амилоидозом.

Недостаточность мевалонаткиназы/гипериммуноглобулинемия D. Аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутациями гена *MVK*, которые приводят к дефициту мевалонаткиназы и дисфункции гуанозинтрифосфатазы, активирующей пириновую инфламмосому. Другое название – гипериммуноглобулинемия D, хотя высокое содержание IgD не имеет существенного диагностического значения, так как наблюдается и при некоторых других аутовоспалительных заболеваниях [8].

Примерно у каждого пятого пациента с недостаточностью мевалонаткиназы содержание IgD не увеличено, а его уровень не коррелирует с тяжестью заболевания [28]. Заболевание начинается в раннем детском возрасте, однако диагноз обычно устанавливают позднее. У большинства больных заболевание проявляется приступами лихорадки, сопровождающейся шейным лимфаденитом и болями в животе со рвотой и диареей. Приступы могут провоцироваться инфекциями, травмой, стрессом, вакцинацией и продолжаются 4-6 дней. Частые проявления включают в себя макулопапулярную или уртикарную сыпь, афтозные язвы в области рта и половых органов, экссудативный фарингит, головную боль, боли в суставах и мышцах и конъюнктивит. Амилоидоз развивается редко.

Полигенные аутовоспалительные заболевания

Болезнь Стилла взрослых. Редкое полигенное аутовоспалительное заболевание, обычно развивающееся в молодом возрасте и проявляющееся высокой лихорадкой, болями в суставах, в основном лучезапястных, коленных и голеностопных, и преходящими розовыми макулопапулярными высыпаниями на проксимальных частях конечностей и туловище. Первым симптомом болезни Стилла взрослых может быть боль в горле, которую связывают с вирусной инфекцией или асептическим неэкссудативным фарингитом. Другие проявления включают в себя миалгии, увеличение лимфатических узлов, печени и селезенки, плеврит, перикардит, снижение массы тела, боль в животе. Механизмы развития, клиническая картина, критерии диагностики и лечение болезни Стилла взрослых подробно описаны в статье Е.Л. Насонова, опубликованной ранее [29].

Идиопатический рецидивирующий перикардит. Рецидивирующим перикардит считают в случае развития повторных эпизодов заболевания через 4-6 недель и более после перенесенного острого перикардита. Рецидивы развиваются у 20-30% больных, перенесших острый перикардит. Проявления его включают в себя боль в груди, усиливающуюся при наклоне вперед, шум трения перикарда, подъем сегмента ST или депрессию PR на ЭКГ и/или перикардиальный выпот, а также повышение содержания СРБ и СОЭ, лейкоцитоз и признаки воспаления перикарда при компьютерной или магнитно-резонансной томографии [30]. Причинами острого перикардита могут быть вирусы, бактерии, в частности *Mycobacterium tuberculosis*, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка и др.), уремия, травмы и различные аутовоспалительные заболевания, например, периодическая болезнь, однако у большинства пациентов с рецидивирующим перикардитом установить этиологию заболевания не удастся. Возможность поражения перикарда при моногенных аутовоспалительных заболеваниях и эффективность колхицина и ингибиторов ИЛ-1 при идиопатическом рецидивирующем перикардите позволяют рассматривать его как проявление аутовоспаления [8].

Периодическая лихорадка с афтозным стоматитом, фарингитом и аденитом (PFAPA – periodic fever, aphthosis, pharyngitis and adenitis). Характеризуется приступами лихорадки, сопровождающейся афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом, которые возникают каждые 2-8 недель и продолжаются 3-6 дней [31]. Приступы обычно начинаются в раннем детском возрасте (до 5 лет), хотя описаны случаи развития заболевания и у взрослых, у которых приступы чаще более длительные и имеют менее четкую периодичность. Кроме того, у взрослых чаще встречаются артралгии, миалгии, кожные высыпания и изменения со стороны органа зрения. Характерная триада (стоматит, фарингит и лимфаденит) наблюдается далеко не у всех пациентов с PFAPA, однако по крайней мере два из указанных симптомов встречаются у двух третей больных [32]. Недавно предложенные классификационные критерии этого заболевания приведены ниже (необходимо наличие по крайней мере 7 из 8) [19]:

Наличие:

- Тонзиллофарингит.
- Длительность приступов – 3-6 дней.
- Шейный лимфаденит.
- Периодичность приступов

Отсутствие:

- Диарея.
- Боль в груди.
- Кожная сыпь.
- Артрит.

Хронический небактериальный остеомиелит/хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит. Аутовоспалительное заболевание костей, развивающееся у подростков. Более тяжелую форму заболевания, характеризующуюся наличием множественных очагов поражения, называют хроническим рецидивирующим мультифокальным остеомиелитом [33]. При хроническом небактериальном остеомиелите наблюдаются единичные или чаще множественные очаги костной деструкции, которые обычно локализируются в метафизах длинных трубчатых костей, позвоночнике, тазовых костях или костях верхних конечностей, ключице, груди, ребрах и др. Типичные симптомы – боль, которая часто возникает по ночам, и припухлость в области пораженной кости [34]. Могут наблюдаться повышение температуры тела, потливость и снижение массы тела. При компьютерной или магнитно-резонансной томографии в пораженных костях обнаруживают очаги остеолиза с окружающим их склерозом и гиперостозом [35]. Течение заболевания нередко рецидивирующее, однако с возрастом обострения могут прекратиться. Диагноз устанавливают методом исключения.

Сходное поражение костей наблюдается при синдроме SAPHO (синовит, акне, пустулез, гиперостоз и остит). Полагают, что SAPHO и хронический небактериальный остеомиелит могут представлять собой два варианта одного и того же заболевания, хотя несмотря на общность патогенеза они имеют четкие отличия [33]. SAPHO обычно наблюдается у взрослых, а не у детей.

При этом синдроме чаще поражаются грудино-ключичные сочленения и кости передней стенки грудной клетки (грудино-реберные сочленения, сочленения рукоятки грудины и тела) и развивается поражение кожи (ладонно-подошвенный пустулез и акне). У половины пациентов отмечается поражение позвоночника и крестцовоподвздошных сочленений [36]. Примерно в 5% случаев сочетается с воспалительными заболеваниями кишечника [37].

Поражение костей характерно и для некоторых моногенных аутовоспалительных заболеваний, таких синдром Маджида и дефицит антагониста рецептора ИЛ-1 (DIRA). Синдром Маджида – аутомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена *LPIN2* и относящееся к инфламмасомапатиям. Развивается у детей и характеризуется сочетанием хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита с врожденной гипохромной микроцитарной анемией. У части больных развивается нейтрофильный дерматоз [38].

DIRA – аутомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена *IL1RN*, который кодирует антагонист рецептора ИЛ-1 [39]. Дефицит антагониста приводит к увеличению активности ИЛ-1, оказывающего провоспалительное действие. Заболевание начинается в детском возрасте и проявляется хроническим рецидивирующим мультифокальным остеомиелитом и пустулезной кожной сыпью.

Синдром Шницлера. Полигенное аутовоспалительное заболевание, которое развивается в зрелом возрасте (медиана – 55 лет) несколько чаще у мужчин и характеризуется приступами лихорадки, уртикарной сыпи, болями в костях и/или суставах и наличием моноклональной гаммапатии (чаще всего обнаруживают парапротеин IgMκ) [40]. Обязательными критериями диагностики синдрома Шницлера считают крапивницу, которая может предшествовать появлению других симптомов, и наличие парапротеина в крови. Наличие рецидивирующей уртикарной сыпи сближает синдром Шницлера с CAPS.

Подходы к лечению аутовоспалительных заболеваний

Дать общие рекомендации по лечению аутовоспалительных заболеваний невозможно, так как они значительно отличаются друг от друга по патогенезу, хотя в основном с этой целью применяют колхицин, глюкокортикостероиды, базисные противовоспалительные препараты и ингибиторы ИЛ-1 и других цитокинов, участвующих в развитии воспалительного ответа. Эффективность колхицина наиболее убедительно доказана в лечении подагрического артрита и периодической болезни, при которой этот препарат не только вызывал значительное снижение частоты или полное прекращение приступов, но и предупреждал развитие АА-амилоидоза [10]. Результаты клинических исследований колхицина при болезни Бехчета оказались неоднозначными, хотя он позволял добиться опреде-

ленного эффекта у части больных, прежде всего у женщин [41]. В нескольких двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях эффективность колхицина изучали у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом. В плацебо-контролируемом исследовании CORP-2 у 240 таких пациентов применение колхицина по сравнению с плацебо привело к двукратному снижению риска рецидивов перикардита (21,6% и 42,5%, соответственно), что позволило автором рекомендовать колхицин в качестве препарата первой линии [42]. Сходные результаты были получены и в других исследованиях [43]. В сериях наблюдений эффективность колхицина была показана и у пациентов с некоторыми другими аутовоспалительными заболеваниями, в частности TRAPS, хотя в целом результаты его применения оказались менее впечатляющими, чем при периодической болезни [44].

Пациентам с аутовоспалительными заболеваниями нередко эмпирически назначают глюкокортикостероиды, как правило, в тех случаях когда диагноз остается неясным, а неэффективность лечения антибиотиками позволяет исключить бактериальные инфекции. Хотя глюкокортикостероиды обладают мощной противовоспалительной активностью и позволяют по крайней мере частично подавить воспалительный ответ любой природы, при большинстве аутовоспалительных заболеваний они мало эффективны или неэффективны. Одним из исключений является болезнь Стилла взрослых, при которых эти препараты остаются средствами первой линии, особенно при системном, а не суставном варианте заболевания [45]. Учитывая высокую частоту развития стероидорезистентности и стероидозависимости, глюкокортикостероиды целесообразно сочетать с иммуносупрессивными препаратами, оказывающими стероидосберегающее действие, такими как метотрексат [46]. При неэффективности или недостаточной эффективности колхицина глюкокортикостероиды, в том числе в сочетании со стандартными базисными противовоспалительными препаратами, могут быть использованы для лечения идиопатического рецидивирующего перикардита [47]. У больных с синдромом PFAPA показана высокая эффективность однократного приема глюкокортикостероидов в начале приступа заболевания [48].

Изучение механизмов аутовоспаления открыло новые перспективы в лечении моногенных и полигенных аутовоспалительных заболеваний. Одним из основных медиаторов воспалительного ответа является ИЛ-1, ингибиторы которого (канакинумаб, анакинра, рилонцепт) оказались эффективными при многих заболеваниях этой группы. Эффективность и безопасность канакинумаба (моноклональных антител, взаимодействующих с ИЛ-1β) были продемонстрированы в сериях наблюдений и подтверждены в двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях, которые проводились у больных подагрическим артритом (исследования β-RELIEVED и β-RELIEVED-II) [49], колхицинрезистентной периодической болезнью, HIDS/MKD и TRAPS (исследование CLUSTER) [50], CAPS [51] и

болезнью Стилла взрослых (исследование CONSIDER) [52]. По данным мета-анализа 5 исследований, при лечении канакинумабом полный ответ был достигнут у 109 (85,2%) из 128 пациентов с CAPS, причем препарат был эффективным как при легком (семейной холодовой крапивнице), так и более тяжелых (синдроме Макла-Уэллса и NOMID) фенотипах заболевания [53]. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CLUSTER, в которое были включены 181 пациент с различными инфламмосоматиями, частота полного ответа на лечение канакинумабом составила 71% у пациентов с колхицин-резистентной периодической болезнью, 57% – с MKD/HIDS и 73% – с TRAPS [50]. Следует отметить, что при указанных аутовоспалительных заболеваниях лечение канакинумабом вызывало снижение содержания SAA, что имеет важное значение для профилактики AA-амилоидоза. Имеется позитивный опыт применения ингибиторов ИЛ-1 и при других аутовоспалительных заболеваниях [55,56].

Заключение

Моногенные и полигенные аутовоспалительные заболеваниями сопровождаются сходными клиническими проявлениями, такими как лихорадка, разнообразные кожные высыпания (крапивница, макулопапулярная сыпь и т.д.), боли в суставах и мышцах, увеличение лимфатических узлов и др., что затрудняет их дифференциальную диагностику, особенно при отсутствии полного симптомокомплекса, характерного для того или иного заболевания. Дополнительные сложности связаны с тем, что за некоторыми исключениями (например, подагра) аутовоспалительные заболевания, особенно моногенные, встречаются крайне редко и, соответственно, мало известны врачам. Трудности установления конкретного нозологического диагноза иллюстрирует тот факт, что даже среди больных, включенных в международный регистр аутовоспалительных заболеваний (Eurofever), в котором принимают участие ведущие специалисты из разных стран, примерно в 10% случаев диагностировали “неопределенный” периодический лихорадочный синдром.

Возможность своевременной диагностики аутовоспалительных заболеваний в значительной степени зависит от начуженности врачей и их способности отойти от штампов (например, лихорадка – это инфекция) и разобраться в часто необычных клинических проявлениях болезни. Для многих моногенных и некоторых полигенных аутовоспалительных заболеваний, в том числе периодической болезни, TRAPS, HIDS/MKD, CAPS и PFAPA, характерны приступы лихорадки в сочетании с другими признаками воспаления, которые возникают с определенной периодичностью, нередко на протяжении длительного времени, и могут проходить самостоятельно. При моногенных аутовоспалительных заболеваниях ключами к диагнозу могут быть появление первых симптомов в детском возрасте и/или семейный анамнез. Однако при перечисленных выше и других аутовоспалительных заболеваниях возможно

развитие в зрелом или даже пожилом возрасте и хроническое/рецидивирующее течение без стереотипных приступов. В таких случаях предполагать аутовоспаление следует только после исключения более частых причин воспалительного ответа, таких как инфекции, злокачественные опухоли и особенно аутоиммунные заболевания, которые характеризуются сходным полиморфизмом клинических проявлений. Если предполагается моногенное аутовоспалительное заболевание, необходимо провести молекулярно-генетическое исследование для подтверждения наличия определенной нозологической формы, хотя отсутствие патогенных мутаций генов не всегда позволяет исключить соответствующий диагноз. Важность своевременного распознавания аутовоспалительных заболеваний определяется возможностью эффективного патогенетического лечения по крайней мере некоторых из них (например, применение колхицина при периодической болезни или идиопатическом рецидивирующем перикардите или ингибиторов ИЛ-1 при инфламмосоматиях или болезни Стилла взрослых).

Конфликт интересов: нет.

- McDermott M, Aksentijevich I, Galon J, 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;97:133–44.
- Рамеев В.В., Лысенко (Козловская) Л.В. и др. Аутовоспалительные заболевания. *Клин фармакол тер* 2020;29(4):49–60 [Rameev V, Lysenko (Kozlovskaya) L, Bogdanova M, Moiseev S. Autoinflammatory diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(4):49–60 (In Russ.)].
- Ombrello MJ, Kastner DL. Autoinflammation in 2010: expanding clinical spectrum and broadening therapeutic horizons. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(2):82–4.
- Masters S, Simon A, Aksentijevich I, Kastner D. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009;27:621–68.
- Doria A, Zen M, Bettio S, et al. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun Rev* 2012;12(1):22–30.
- van Kempen T, Wenink M, Leijten E, et al. Perception of self: distinguishing autoimmunity from autoinflammation. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(8):483–92.
- Szekanecz Z, McInnes I, Schett G, et al. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17:585–95.
- Betrains A, Stals F, Schrijvers R, et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun Rev* 2021;20:102774.
- Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1177–82.
- Рамеев В.В., Симонян А.Х., Богданова М.В. и др. Периодическая болезнь: основные проблемы диагностики и лечения. *Клин фармакол тер* 2021;30(2):36–43 [Rameev V, Simonyan A, Bogdanova M, et al. Familial Mediterranean fever: diagnostic issues and treatment options. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(2):36–43 (In Russ.)].
- Ter Haar NM, Eijkelboom C, Cantarini L, et al; Eurofever registry and the Pediatric Rheumatology International Trial Organization (PRINTO). Clinical characteristics and genetic analyses of 187 patients with undefined autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1405–11.
- Schnappauf O, Aksentijevich I. Current and future advances in genetic testing in systemic autoinflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(Suppl 6):vi44–55.
- Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31(4):596–609.
- Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Eurofever Project. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015;74(5):799–805.
- Laney T, Loeffler JM, Rowczenio DM, et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum* 2013;65:1116–21.
- Delaleu J, Deshayes S, Rodrigues F, et al. Tumor necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS) related AA amyloidosis: a national case series and systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2021 Mar 14;keab252.]
- Рамеев В.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В. AA-амилоидоз при аутовоспалительных заболеваниях. *Клин фармакол тер* 2021;30(4):52–61 [Rameev V, Moiseev S, Kozlovskaya L. AA amyloidosis in autoinflammatory diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(4):52–61 (In Russ.)].
- Akse-Onal V, Sao E, Ozen S, et al. Decrease in the rate of secondary amyloidosis in Turkish children with FMF: are we doing better? *Eur J Pediatr* 2010;169(8):971–4.
- Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al; Eurofever Registry and the Paediatric

- Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2019;78(8):1025-32.
20. Рамеев В.В., Симомян А.Х., Богданова М.В. и др. Периодическая болезнь: эволюция представлений о заболевании и подходы к диагностике и лечению. *Клин фармакол тер* 2020;29(2):56-68 [Rameev V, Simonyan A, Bogdanova M, et al. Familial Mediterranean fever: diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2020;29(2):56-67 (In Russ.)].
 21. Yasar Bilge NS, Sari I, Solmaz D, et al. Comparison of early versus late onset familial Mediterranean fever. *Int J Rheum Dis* 2018;21(4):880-4.
 22. Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Bogdanova MV, et al. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2015;35(7):1257-61.
 23. Masters SL, Lagou V, Jeru I, et al. Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. *Sci Transl Med* 2016;8(332):332ra45.
 24. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Новиков П.И. и др. Криопирин-ассоциированный периодический синдром. *Клин фармакол тер* 2016;25(2):82-9 [Kozlovskaya LV, Rameev VV, Novikov PI, et al. Cryopyrin-associated periodic syndrome. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2016;25(2):82-9 (In Russ.)].
 25. Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J, 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(11):2043-9.
 26. Cudrici C, Deutch N, Aksentjevich I. Revisiting TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): current perspectives. *Int J Mol Sci* 2020;21(9):3263.
 27. Lachmann H, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 2014;73(12):2160-7.
 28. ter Haar N, Jeyaratnam J, Lachmann H, et al. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: a series of 114 cases from the Eurofever registry. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(11):2795-805.
 29. Насонов Е.Л. Болезнь Стилла взрослых: перспективы диагностики и лечения. *Клин фармакол тер* 2021;30(1):7-16 [Nasonov EL. Adult-onset Still's disease: perspectives on diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2022;31(1):7-16 (In Russ.)].
 30. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015;36(42):2921-64.
 31. Rigante D, Vitale A, Natale MF, et al. A comprehensive comparison between pediatric and adult patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenopathy (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol* 2017;36(2):463-8.
 32. Santarini L, Vitale A, Bartolomei B, Galeazzi M, Rigante D. Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of 17 adults with unexplained recurrent fevers. *Clin Exp Rheumatol Suppl* 2012;30(2):269.
 33. Zhao DY, McCann L, Hahn G, Hedrich CM. Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *J Transl Autoimmun* 2021;4:100095.
 34. Шаяхметова Р.У., Сигидин Я.А., Кузьмина Н.Н. и др. Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит в практике ревматолога. *Научно-практическая ревматология* 2015;53(5): 568-72 [Shayakhmetova R, Sigidin Ya, Kuzmina N, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in the practice of a rheumatologist. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice* 2015;53(5):568-72 (In Russ.)].
 35. Козлова А.Л., Бурлаков В.И., Нестеренко З.А. и др. Хронический небактериальный остеомиелит: опыт одного Центра. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020;19(4):76-84 [Kozlova AL, Burlakov VI, Nesterenko ZA, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis: single center experience. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020;19(4):76-84 (In Russ.)].
 36. Cao Y, Li C, Xu W, et al. Spinal and sacroiliac involvement in SAPHO syndrome: A single center study of a cohort of 354 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(6):990-6.
 37. Naves JE, Cabro E, MaClosa M, et al. A systematic review of SAPHO syndrome and inflammatory bowel disease association. *Dig Dis Sci* 2013;58(8):2138-47.
 38. Majeed HA, Al-Tarawna M, El-Shanti H, et al. The syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia. Report of a new family and a review. *Eur J Pediatr* 2001;160:705-10.
 39. Aksentjevich I, Masters S, Ferguson P, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009;360(23):2426-37.
 40. Gusdorf L, Lipsker D. Schnitzler syndrome: a review. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19(8):46.
 41. Ozguler Y, Ozdede A, Hatemi G. Recent insights into the management of Behcet syndrome. *J Inflamm Res* 2021;14:3429-41.
 42. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2014;383:2232-7.
 43. Melendo-Viu M, Marchán-Lopez Á, Guarch CJ, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating pharmacologic therapies for acute and recurrent pericarditis. *Trends Cardiovasc Med* 2022 Feb 5:S1050-1738(22)00024-X.
 44. ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013;72(5):678-85.
 45. Franchini S, Dagna L, Salvo F, et al. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2010;62:2530-5.
 46. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Seve P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev* 2014;13(7):708-22.
 47. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchie A, et al. Management of acute and recurrent pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(1):76-92.
 48. Yazgan H, Gultekin E, Yazxcilar O, et al. Comparison of conventional and low dose steroid in the treatment of PFAPA syndrome: preliminary study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(11):1588-90.
 49. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis* 2012;71(11):1839-48.
 50. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018;378:1908-19.
 51. Lachmann H, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner J, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:2416-25.
 52. Kedor C, Listing J, Zernicke J, et al. Canakinumab for Treatment of Adult-Onset Still's Disease to Achieve Reduction of Arthritic Manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator initiated trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79(8):1090-7.
 53. Lachmann H, Kuemmerle-Deschner JB, Heike T, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with cryopyrin associated periodic syndrome: results from meta-analysis of 5 studies. *Arthr Rheum* 2012;64(10Suppl):S321-22.
 54. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018;378(20):190819.
 55. de Koning H, Schalkwijk J, van der Ven-Jongekrijg J, et al. Sustained efficacy of the monoclonal anti-interleukin-1 beta antibody canakinumab in a 9-month trial in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2013;72(10):1634-8.
 56. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: the AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316(18):1906-12.

Differential diagnosis of autoinflammatory diseases

S. Moiseev, V. Rameev

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Immune-mediated inflammatory diseases are currently regarded as a continuum intergating the complex interplay between the innate (autoinflammation) and the adaptive (autoimmunity) immune system. Autoinflammation is essential for pathogenesis of multiple monogenic autoinflammatory disorders and certain polygenic diseases, such as adult-onset Still's disease or idiopathic recurrent pericarditis. Autoinflammatory disorder should be suspected in patients with clinical (e.g. fever) and laboratory (elevated ESR and C-reactive protein, neutrophilic leukocytosis) signs and symptoms of inflammation that cannot be explained by the other more common causes, that is, infections, malignancy and autoimmune diseases. Patients with monogenic autoinflammatory diseases, including familial Mediterranean fever or cryopyrin-associated periodic syndrome, usually present with recurrent episodes of fever accompanied with other symptoms that typically begin in childhood or adolescence. In a proportion of cases, similar manifestations can be detected in other family members. However, patients can also present with adult-onset and/or chronic disease whereas family history can be absent. AA-amyloidosis affecting kidneys can be "initial" manifestation leading to a diagnosis of autoinflammatory disease. Genetic tests are essential for diagnosis and differential diagnosis of hereditary autoinflammatory disorders.

Key words. *Autoinflammatory disorders, familial Mediterranean fever, cryopyrin-associated periodic syndrome, TRAPS, mevalonate kinase deficiency, IL-1 inhibitors.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S. Moiseev. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. avt420034@yahoo.com.

To cite: Moiseev S, Rameev V. Differential diagnosis of systemic autoinflammatory diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2022;31(2):5-13 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-5-13