

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «3» мая 2019 года
Протокол №65

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СИНДРОМЫ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Код(ы) МКБ – 10:

МКБ – 10	
Код	Название
M04	Аутовоспалительные синдромы
M04.1	Синдромы периодической лихорадки
M04.2	Криопирин-ассоциированные периодические синдромы
M04.8	Другие аутовоспалительные синдромы
M04.9	Аутовоспалительный синдром неуточненный
ЛНГ (780-6)	Недифференцированный аутовоспалительный синдром

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2018 год.

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

ABC	Аутовоспалительный синдром
AB3	Аутовоспалительные заболевания
АИЗ	Аутоиммунные заболевания
CAPS	Криопирин-ассоциированный периодический синдром (cryopyrin-associated periodic syndrome)
CANDLE	Хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышенной температурой
CINCA/ NOMID	Хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание(chronic infantile onset neurologic cutaneous articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease)
CRMO	Хронический рецидивирующий остеомиелит (chronic recurrent multifocal osteomyelitis/osteitis)
EULAR	(European League Against Rheumatism) — Европейская антиревматическая лига
FCAS/FC U	(Familial cold autoinflammatory syndrome/Familial cold urticaria) — семейный холодовой аутовоспалительный синдром/семейная холодовая крапивница

FMF	(Familial Mediterranean fever) — Семейная Средиземноморская лихорадка
HAIDS	(Human autoinflammatory disease/syndrome) — Аутовоспалительные заболевания/синдромы человека
HIDS/MV KD	(Hyper-immunoglobulinemia D-syndrome/mevalonate kinases deficiency syndrome) Гипер-IgD-синдром/синдром дефицита мевалонат-киназы
HLA	(Human leukocyte antigen) — Человеческий лейкоцитарный антиген
ILAR	(International League of Associations for Rheumatology) — Всемирная лига ревматологических ассоциаций
MWS	(Makle—Wells syndrome) — синдром Макла—Уэллса
NK	(natural killer) — естественные киллеры
NNS	(Nakajo – Nishimura syndrome) – синдром Накадзо – Нишимура
JMP	(JMP– syndrome) – JMP синдром
PAPA-синдром	(Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome) — Синдром пиогенного стерильного артрита, гангренозной пиодермии и акне
PFAPA-синдром	(Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) — Синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита
DITRA - синдром	(Deficiency of the interleukin-36-receptor antagonist) - Дефицит антагониста рецептора интерлейкина 36
DIRA-синдром	(Deficiency of the IL-1 receptor antagonist) - Дефицит антагониста рецептора интерлейкина -1
PRES	(Pediatric Rheumatology European Society) — Европейское общество детских ревматологов
SAA	сывороточный амилоид А
TRAPS	(Tumor necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome) — Ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли синдром периодической лихорадки
MVK	Мевалонат-киназа
АНА	Антиядерные антитела
АНФ	Антиядерный фактор
АР	Аутосомно-рецессивный тип наследования
АД	Аутосомно-доминантный тип наследования
АНЦА	Антинейтрофильные цитоплазматические антитела
ГИБП	Генно-инженерные биологические препараты
IL	Интерлейкин
ИФ	Интерферон
ЛНГ	Лихорадка неясного генеза
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НПВП	Нестероидные противовоспалительные препараты
РФ	Ревматоидный фактор

СВФ	Синдром Висслера—Фанкони
ФНО	Фактор некроза опухоли
ЮИА	Ювенильный идиопатический артрит
TNF- α	(Tumor necrosis factor- α) – α -фактор некроза опухоли
ЩФ	Щелочная фосфатаза

1.4. Пользователи протокола: педиатры, ревматологи, врачи общей практики, врачи скорой медицинской помощи.

1.5. Категория пациентов: дети.

1.6. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

1.7. Определение [1]: Аутовоспалительные синдромы – гетерогенная группа редких генетически детерминированных, наследственно обусловленных состояний, характеризующихся периодическими приступами воспаления и манифестирующих лихорадкой и клинической симптоматикой, имитирующей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин.

1.8. Классификация:

Таблица 1. Современная классификация аутовоспалительных заболеваний с учетом генетических и патогенетических данных [1- 9]:

Группа болезней	Заболевание (год обнаружения)	Расположение гена в хромосоме	Белок	Тип наследования
-----------------	-------------------------------	-------------------------------	-------	------------------

Периодические лихорадки	FMF- семейная средиземно-морская лихорадка (1945)	MEFV 16p13.3	Пирин	AP
	Гипериммуноглобулинемия D (1984)	MVK 12q24	Мевалонат киназа	AP
	TRAPS - периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухоли (1982)	TNFRSF1A 12p13	P55TNF receptor	AD
Криопирин (NLRP) - связанные синдромы	FCAS — семейный холодовой аутовоспалительный синдром, MWS — синдром Макла–Уэллса, CINCA/NOMID — хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (1940,1962, 1982)	CIAS/NALP3/ NLRP3	Криопирин	AD
	FCAS 2 — семейный холодовой аутовоспалительный синдром 2 (2008)	NLRP 12 19p13	NLRP	AD
Гранулематозные заболевания	Синдром Блау (Blau) (1985)	CARD15/ NOD2 16q12	CARD15	AD
Пиогенные заболевания	Маджид (Majeed)-синдром — хронический мультифокальный остеомиелит с дизэритропоэтической анемией (1989)	LPIN2 18p	LPIN2	AP
	РАРА-синдром — состояние, характеризующееся	PSTPIP1 15q24-q25.1	PSTPIP1	AP

	пиогенным стерильным артритом в сочетании с гангренозной пиодермией, выраженными акне и фурункулезом (1997)			
	DIRA — дефицит антагониста рецептора интерлейкина 1(2009)	IL1RN 2q	IL1-антагонисты рецепторов	AP
	DITRA дефицит антагониста рецептора интерлейкина 36 (2011)	IL36RN 2q13	IL36Ra	АД
Дефицит протеасом	<p>CANDLE — хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и лихорадкой (2010)</p> <p>Накао-Нишимура (NakaJo-Nishimura) — рецидивирующая лихорадка, с узелковой эритемоподобной сыпью, липомышечной дистрофией и контрактурой суставов (1993)</p> <p>JMP — синдром, связанный с контрактурой суставов, мышечной дистрофией и панникулитами (2010).</p>	PSMB8	PSMB8	AP

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1,2,4, 7-12]:

2.1 Диагностические критерии [1,2,4, 7-12]:

Таблица 4. Диагностические критерии ABC [1,2,4, 7-13]:

Наименование синдромов	Диагностические критерии
FMF (семейная средиземноморская лихорадка)	<p>Критерии клиники Тель-Хашомер (Тель-Авив)</p> <p><i>Большие критерии:</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. Рецидивирующие эпизоды лихорадки с полисерозитом (перитонит, плеврит, синовит);2. Амилоидоз AA – типа — при отсутствии других причин;3. Эффект от колхицина; <p><i>Малые критерии:</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. Рецидивирующие лихорадки;2. Рожеподобные высыпания;3. Наличие FMF у родственников 1-й линии родства; <p>Определенный диагноз: 2 больших критерия или 1 большой и 2 малых</p> <p>Вероятный диагноз: 1 большой и 1 малый критерий</p> <p>Критерии Ливни:</p> <p><i>Большие критерии:</i></p> <p>Типичные приступы (1–4):</p> <ul style="list-style-type: none">— Перитонит;— Плеврит или перикардит;— Моноартрит;— Изолированная лихорадка;— Редуцированные абдоминальные приступы. <p><i>Малые критерии:</i></p> <p>Редуцированные приступы (1–2);</p> <ul style="list-style-type: none">— Боли в грудной клетке;— Артралгии/артрит;— Боли в нижних конечностях;— Хороший ответ на колхицин. <p>Турецкие педиатрические критерии:</p> <ul style="list-style-type: none">- Лихорадка (аксиллярная, $t > 38,0^{\circ}\text{C}$, продолжительность 6–72 ч), не менее трех эпизодов;- Боли в животе, не менее трех эпизодов;

	<ul style="list-style-type: none"> - Боли в грудной клетке, не менее трех эпизодов; - Артрит, не менее трех эпизодов, олигоартрит; - Наследственность по FMF.
HIDS (синдром гипериммуноглобулина D)	<p>* Рецидивирующие фебрильные приступы продолжительностью от 3 до 7 дней в течение более 6 месяцев с началом заболевания до 5 лет плюс как минимум 1 или более из следующих признаков:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Молекулярно-генетическое тестирование: изменения в гене MKV; 2. Сывороточный IgD более 100 МЕ / мл; 3. Три или более среди следующих клинических признаков во время лихорадочных приступов: <ul style="list-style-type: none"> - шейная лимфаденопатия; - рвота или диарея; - боль в животе; - артралгия или артриты крупных суставов; - афтозные язвы; - гетерогенные поражения кожи.
TRAPS (периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухолей)	<p>Лихорадка от 1 до 3 недель в сочетании:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Моноцитарный фасциит; • Мигрирующая сыпь; • Периорбитальный отек; <p>(чувствительность 59%, специфичность 84%)</p> <p>* Амилоидоз почек до 25%</p>
CAPS (связанные с криопирином периодические синдромы).	<p>Повышенные воспалительные маркеры (СРБ/ СОЭ)/ сывороточный амилоид - А:</p> <p>плюс \geq два из шести типичных признаков / симптомов CAPS, включая:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Уртикарная сыпь (крапивница); 2. Эпизоды с холодовой экспозицией; 3. Нейросенсорная потеря слуха; 4. Скелетно-мышечные симптомы (артралгия / артрит / миалгия); 5. Хронический асептический менингит;

	<p>6. Скелетные аномалии (эпифизарное разрастание / оссификацией ядер окостенения, а также разрастанием хряща) (чувствительность 81% и специфичность 94%).</p>
PFAPA синдром (критерии Маршалла)	<ul style="list-style-type: none"> • Периодические эпизоды лихорадки с регулярными интервалами, дебютировавшие в возрасте до 5 лет; • Общие симптомы нарушения состояния при отсутствии признаков ОРВИ в сочетании с одним из указанных ниже признаков: <ul style="list-style-type: none"> – афтозный стоматит; – шейный лимфаденит; – тонзиллит (фарингит); • Полное отсутствие симптомов заболевания между фебрильными приступами; • Нормальные рост и развитие ребенка
Блау – синдром	<ul style="list-style-type: none"> • Ранний дебют; • Гранулематозный полиартрит; • Высыпания • Увеит • Генетическое тестирование (мутация гена NOD2/CARD 15 (16q12).
РАРА-синдром	<ul style="list-style-type: none"> • Ранний дебют • Стерильный пиогенный артрит • Гангренозная пиодермия • Выраженное акне • Генетическое тестирование (мутация гена PSTPIP1 15q24-q25.1)
Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит: CRMO (Маджед-синдром) и DIRA/DITRA	<p><i>Большие критерии:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *Рентгенологически подтвержденные остеолитические / склеротические поражения костей; *Многоочаговые поражения костей; *Пальмоплантарный пустулез или псориаз (нейтрофильные дерматозы); * Типичные гистологические особенности при биопсии кости, кожи; <p><i>Малые критерии:</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> *Повышенные СОЭ и СРБ; *Гиперостоз; *Сопутствующие аутоиммунные / аутовоспалительные заболевания, кроме нейтрофильных дерматозов
CANDLE синдром	<ul style="list-style-type: none"> • Ранний дебют от 2 недель до 6 мес. • Рецидивирующая лихорадка; • Типичные поражения кожи: пурпурные узелки и кольца, преимущественно на лице, кистях и стопах, в отдельных случаях гипертрихоз, черный акантоз (бархатистая гиперпигментация и утолщение сгибательных поверхностей); • Липодистрофия лица и верхней половины туловища; • Биопсия кожи с иммуногистохимическими исследованиями; • Генетическое исследование: мутации гена PSMB8
Синдром периодической лихорадки (аутовоспалительная болезнь) - недифференцированный	<p>1. Пациенты с ≥ 3 приступами лихорадки $> 38,0^{\circ} \text{C}$ (любой метод, включая оральный, ректальный, подмышечный) в течение шести месяцев и происходит, по меньшей мере, по семь дней</p> <p>Должно присутствовать следующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Увеличенные реагенты с острой фазы (СОЭ, СРБ) во время или в течение четырех дней после эпизода; • Нормальные клинические и лабораторные особенности между атаками; • Нет критериев включения для PFAPA, HIDS, FMF, TRAPS, CAPS и др.

Жалобы и анамнез (характер возникновения и проявления болевого синдрома) [1- 20]:

Основные клинические проявления FMF (семейная средиземноморская лихорадка):

- Заболевание имеет отчетливую этническую предрасположенность: евреи, арабы, турки, армяне.

- *Лихорадка* у 100% больных. Развивается внезапно, в течение нескольких часов достигает пиковых значений, вплоть до гипертермии. Часто сопровождается ознобами. Держится обычно 12–72 ч.
- *Острая абдоминальная боль*. У 59% больных она встречается изолированно и у 33% – сочетается с торакалгиями. Сильнейшая «кинжальная» боль в животе, возникающая в результате развития асептического перитонита, является одним из кардинальных симптомов FMF.
- *Острая боль в грудной клетке*. Интенсивная боль в грудной клетке обусловлена асептическим плевритом и (в редких случаях) перикардитом. Может носить как локализованный, так и диффузный характер.
- *Боли в суставе и мышцах*. Поражения суставов не стереотипны и могут носить характер как острых приступов (типичное проявление), так и хронической артропатии. Типично моноартикулярное поражение. Боли в мышцах у 37,5% детей, часто проявляется во время приступа в виде миалгий, главным образом, мышц голеней, снижением тонуса мышц, а при развитии затяжных артритов – контрактурой и атрофией мышц, прилежащих к пораженному суставу.
- *Поражение кожи*. Эризипелоидоподобная (рожеподобная) эритема на голених и стопах. Кроме этого типичного проявления: крапивница (до 28%), ангионевротический отек (13,2%), полиморфная эритема, герпетиформные и везикулезные высыпания, петехии, экхимозы. Поражение кожи возникает как во время приступа (это более характерно для эризипелоидоподобной эритемы и крапивницы), но может отмечаться и во внеприступном периоде.
- *Поражение сердечно-сосудистой системы*. Редким проявлением является перикардит со всеми его характерными признаками. У ряда больных во время приступа отмечается повышение систолического артериального давления (АД) на 10–15 мм рт. ст., при этом диастолическое АД остается в норме или даже понижается. Поражение эндокарда для FMF без амилоидоза не характерно.
- *Поражение нервной системы*. Встречается нередко. Во время приступа отмечаются головная боль (64,4%), светобоязнь (44,9%), слезотечение (34,7%), нарушение сна (22%), шум в голове и в ушах (93%). Разнообразная неврологическая симптоматика может отмечаться и вне приступа, но выражена в значительно меньшей степени, носит стертый характер. Нервно-психические нарушения в виде выраженной неврастении (5,4%) и психастении (1,8%). Весьма нередкими у пациентов являются разнообразные признаки синдрома вегетативной дистонии.
- *Поражение мочеполовой системы*. Типичным и основным для FMF поражением почек служит развитие амилоидоза, что может быть причиной гибели больных. При неосложненной FMF в конце приступа часто бывает полиурия. Типичным проявлением FMF у пациентов мужского пола является орхит, встречающийся у детей в 3–3,6% наблюдений.

Инструментальные исследования:

- **ЭКГ:** уширение интервала P–Q и/или комплекса QRS, смещение вверх или вниз от изолинии интервала S–T в разных отведениях, двухфазный или отрицательный зубец T. Вне приступа наблюдается нормализация ЭКГ.

Лабораторные исследования:

- **ОАК:** повышение СОЭ, лейкоцитоз с нейтрофилезом;
- **Биохимический анализ крови:** повышение СРБ, сывороточного амилоида А (SAA), гаптоглобина и плазменных уровней IgD у ряда больных;
- **ОАМ:** транзиторная микрогематурия и протеинурия, но стойкая протеинурия 0,5 г/сут и выше указывает на развитие амилоидоза почек;
- **Иммунологические исследования:** гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов ИЛ 1 β , ФНО α и ИЛ 6.
- **Генетическое тестирование:** наиболее чувствительный и точный метод как ранней, так и окончательной диагностики FMF (мутация гена – MEFV-Mediterranean FeVer - M694V, V726A, M680I, M694I).

Основные клинические проявления CAPS - криопирин - связанные синдромы (как правило, на первом году жизни):

Семейный холодовой аутовоспалительный синдром/семейная холодовая крапивница (FCAS):

- Повышение температуры после холодового воздействия - короткие (менее 24 ч) эпизоды лихорадки с ознобами;
- Сыпь: 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.
- Боли в суставах, мышцах;
- Покраснение глаз (редко);
- Головная боль, мучительная жажда и тошнота;

Лабораторные исследования:

- **ОАК:** - лейкоцитоз, повышение СОЭ;
- **Биохимический анализ крови:** увеличение уровня белков острой фазы (СРБ, сывороточный амилоид);
- **Генетическое тестирование:** выявление мутаций в гене NLRP3(CIAS1).

Синдром Макла–Уэллса:

- сыпь более выражена, чем при FCAS, и не исчезает длительное время;
- суставной синдром варьирует от коротких эпизодов артралгий до рецидивирующих артритов крупных суставов;
- конъюнктивит, эписклерит или иридоциклит - являются частым симптомом

атак;

- боли в животе, головные боли, отек диска зрительного нерва - редко отмечаются;
- 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.

Лабораторные исследования:

- **ОАК:** лейкоцитоз, повышение СОЭ;
- **ОАМ:** протеинурия;
- **Биохимический анализ крови:** увеличение уровня белков острой фазы (СРБ, сывороточный амилоид); увеличение содержания IgG и IgA;
- **АА-амилоидоз** - частое осложнение MWS (20–40%), развивающимся вследствие хронического воспаления. Обычно он манифестирует протеинурией, а в дальнейшем приводит к почечной недостаточности;
- **Генетическое тестирование:** выявление мутаций в гене NLRP3(CIAS1).

Синдром CINCA/NOMID. Наиболее тяжелая форма CAPS:

- *Лихорадка* часто ежедневная, рецидивирует на протяжении болезни и не бывает эпизодической, в редких случаях отсутствует;
- *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%);
- *Нейросенсорная глухота* - у 75% пациентов, обусловленная хроническим воспалением улитки (cochlear), распознаваемым при МРТ;
- *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 оксификацией ядер окостенения, а также разрастанием хряща. У половины детей с CINCA/NOMID развивается недеструктивный среднетяжелый артрит после двухлетнего возраста;
- *Конъюнктивит* передний (50%) или задний (20%) увеит, может развиваться атрофия зрительного нерва, приводящая к снижению зрения у 25% и к слепоте у

половины больных.

- *Костные дисплазии* - своеобразный тип лица, лба, седловидный нос, макроцефалию, короткие тонкие конечности и туловище;
- *Лимфоаденопатия, спленомегалия*;
- *АА-амилоидоз* является частым осложнением (25%) и причиной гибели пациентов, который у 20% больных развивается уже к 20 годам.

Инструментальные исследования:

- **Рентгенологическое исследование суставов:** гипертрофия эпифизов, хряща, лизис и перестройка костной и хрящевой ткани;
- **УЗИ ОБП, почек:** оценка размеров и структуры почек, диагностика амилоидоза, оценка суточной протеинурии;
- **МРТ головного мозга:** отмечаются расширение желудочков и атрофия головного мозга;

Лабораторные исследования:

- **ОАК:** анемия, лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов, повышение СОЭ;
- **Биохимический анализ крови:** повышение СРБ, сывороточного амилоида А;
- **ОАМ:** протеинурия, стойкая протеинурия 0,5 г/сут и выше указывает на развитие амилоидоза почек;
- **Кожная биопсия:** периваскулярная мононуклеарная и нейтрофильная инфильтрация, отек верхних слоев дермы;
- **Исследование спинномозговой жидкости:** плеоцитоз, повышение уровня концентрации белка и давления;
- **Офтальмологическое исследование:** изменения диска зрительного нерва и сетчатки по типу папиллоэдемы с формированием друз;
- **Генетическое тестирование:** выявление мутаций в гене NLRP3(CIAS1).

Гипер-IgD-синдром/синдром дефицита мевалонат-киназы– HIDS/MVKD):

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, эмоциональной перегрузкой, часто – вакцинацией. Чаще встречается у датчан, голландцев, французов.

- *Дизморфизм:* микроцефалия, долихоцефалия, широкие роднички черепа и их неправильной формой, нарушение формы ушей и их задней ротацией, наличие голубых склер;
- *Лихорадка* рассматривается как обязательный симптом, достигает фебрильных значений. Продолжительность эпизода не превышает 1 недели, обычно 3–5 дней. Интервалы между приступами – 2–8 недели, по другим данным – от 3 до 6 недель. Лихорадка часто сопровождается ознобами;
- *Поражение кожи и слизистых оболочек.* 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;

- *Увеличение печени и селезенки* - у ряда пациентов;

Лимфаденопатия. Одно из наиболее характерных проявлений, чаще всего увеличиваются шейные лимфатические узлы, чаще 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* - боли в животе, которые нередко могут достигать значительной, 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;

- *Офтальмологические проявления* - возможно развитие конъюнктивита, нумулярного кератита, приводящего к значительной потере зрения (светобоязнь, боль и резь в глазах, покраснение глаз);

- *Поражение суставов* – частое проявление синдрома (артралгии или, реже, транзиторным неэрозивный артрит с поражением преимущественно коленных и голеностопных суставов;

- *Поражение почек* – мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит с макрогематурией, выраженной протеинурией и артериальной гипертензией.

- **Лабораторные исследования:**

- **Иммунологическое исследование:** повышение уровня IgD до 100 МЕ/мл и более, выявленное двукратно; у 80% пациентов отмечается повышение уровня IgA;

- **ОАМ:** повышение концентрации мевалоновой кислоты в моче во время приступов; повышение концентрации неоптерина в моче;

- **ОАК:** лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение СОЭ;

- **Биохимический анализ крови:** повышение СРБ, сывороточного амилоида А, фибриногена;

- **Биопсия почки:** фокальная пролиферация мезангиальных клеток и матрикса, утолщение стенок капилляров клубочков за счет наложения клеток мезангия с минимальной лимфоцитарной инфильтрацией. Отложения депозитов IgA не выявлено.

- **Молекулярно-генетическое тестирование:** выявление гомозиготных мутаций в гене MVK.

Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли TRAPS:

- *Лихорадка;*

- *Миалгии* высокой интенсивности, болезненность мышц при пальпации (почти 100% пациентов);
- *Болезненные высыпания* на туловище и конечностях с тенденцией к миграции в дистальном направлении (>60%). Сыпь представлена эритемой и отечными бляшками;
- *Абдоминальная боль*, напоминающая «острый живот», в ряде случаев служащая основанием для лапаротомии. Боль может сопровождаться запором или диареей, тошнотой, рвотой;
- *Конъюнктивит*, сопровождающийся сильной болью;
- *Периорбитальный отек*, редко – увеит, ирит;
- *Боль в груди* (50%), асептический плеврит;
- *Артралгии* в крупных суставах, редко – артриты (асимметричные моно-/олигоартриты крупных суставов), тендиниты (единичные случаи);
- *Боль в области мошонки*;
- *Головная боль*;
- *АА-амилоидоз* (25% больных) - самое грозное осложнение TRAPS приводящий к почечной или печеночной недостаточности, которые являются основными причинами гибели подобных пациентов.
- **Лабораторные исследования:**
- **ОАК:** Лейкоцитоз с нейтрофилезом, тромбоцитоз, снижение уровня гемоглобина; повышение СОЭ;
- **Биохимический анализ крови:** повышение СРБ, гаптоглобина, фибриногена и ферритина, могут сохраняться повышенными и во внеприступном периоде;
- **Иммунологическое исследование:** повышение уровня иммуноглобулинов, в частности IgA; у некоторых пациентов отмечается повышение уровня IgD, который никогда не достигает уровней, характерных для гипер-IgD-синдрома, – 100 МЕ/мл; снижение уровней ррФНО55 ниже 1 пг/мл, иногда уровень этих рецепторов в крови может достигать нормальных значений в период атак.

PFAPA- синдром Маршалла:

Заболевание редкое, с неизвестным типом наследования, неизвестен также конкретный мутантный ген.

- *Лихорадка* во время приступа, достигая 40 °С и более (100% случаев). Иногда появлению лихорадки предшествует короткий период недомогания: слабость, раздражительность, озноб, головная боль, артралгии, рвота, реже боли в животе. 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* - менее постоянный симптом и проявляется с частотой от 30 до 70%. Афты чаще всего бывают немногочисленными, не сгруппированными, выявляются не при каждом приступе;
- *Шейный лимфаденит* является «большим» признаком и встречается у 88%

детей, генерализованная лимфаденопатия (в том числе в сочетании с гепатоспленомегалией) дает основание обсуждать другой диагноз;

- У 1/3 больных температурные пики могут сопровождаться артралгиями и абдоминальными болями, которые обычно бывают нерезко выраженными. Дети также могут жаловаться на головную боль.

Лабораторные исследования:

- **ОАК:** лейкоцитоз с нейтрофилезом; повышение СОЭ;
 - **Биохимический анализ крови:** повышение уровня СРБ;
 - **Иммунологические исследования:** небольшое нарастание концентрации IgG, IgA, IgM при нормальном уровне IgD; повышение сывороточных уровней ИЛ-1b, TNF-α, ИЛ-6, ИЛ12p70 в периоды, как обострения, так и ремиссии, что свидетельствует о постоянном субклиническом воспалении;
- Все лабораторные сдвиги по окончании приступа быстро нормализуются.

Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (CRMO):

- *Поражение костей* – является первым симптомом заболевания. Боли в соответствующих сегментах скелета, часто достигающие высокой интенсивности, иногда мучительные. У 1/3 пациентов возможно развитие локального отека. При мультифокальном поражении в среднем у пациента поражаются две отдельные кости, при этом число пораженных костей обычно варьирует от 1 до 6. Чаще всего поражается ключица (37%), реже – кости, образующие переднюю стенку грудной клетки, в первую очередь грудина (16%). Могут также вовлекаться тела позвонков, как правило, поясничного и грудного отделов.
 - *Деформации костной ткани* - дефекты в виде «минус» ткани, «западения», укорочения пораженной конечности, изменение объема и деформация пораженных участков тела, ограничение движения в суставах;
 - *Поражение суставов* - может носить как транзиторный, так и затяжной характер (у 80% пациентов); наиболее часто вовлекаются голеностопный (33%) и коленный (9%) суставы. Возможно развитие энтезитов, чаще при локализации очагов в области вертелов бедренных костей, в ключице и грудице;
- Биопсия синовиальной оболочки выявляет гистологическую картину синовита;
- *Поражение кожи* - типичным проявлением заболевания является пустулез кожи (23%) с наиболее характерной локализацией на коже кистей и стоп – пальмарно-плантарный пустулез (симптом трех Р). При CRMO описано сочетание симптоматики со стороны опорно-двигательного аппарата с пустулезным псориазом.

Инструментальные исследования:

- **Рентгенологическое исследование суставов:** очаги остеолитического разрушения с окружающим их склерозом и гиперостозом в области метафизов.

Лабораторные исследования:

- **ОАК:** умеренное повышение СОЭ, умеренный лейкоцитоз;

- **Биохимический анализ крови:** повышение СРБ, уровень ферритина почти всегда нормальный. АНФ и РФ отрицательные у всех пациентов;
- **Иммунологические исследования:** незначительное повышение уровня IgM вне зависимости от варианта течения; уровень IgA также может быть повышен у ряда пациентов, причем достоверно чаще при мультифокальных вариантах; Тенденция к относительно более частой встречаемости у подобных пациентов HLA B27- и B40-антигенов.
- **Биопсия костного очага и синовии:** биоптаты пораженной костной ткани обычно стерильны;
- Обязательным этапом диагностического процесса является исключение бактериального остеомиелита путем тщательного поиска этиологического микробного агента (посев крови и биоптата, полимеразная цепная реакция).

Синдром Блау:

Дебютирует обычно на 1-м году жизни.

Типичная клиническая картина формируется триадой:

- Гранулёматозный артрит;
- Увеит;
- Кожная сыпь.

- *Поражение кожи* - эритематозные макуло-микропапулезные элементы, покрытыми нежными чешуйками, постепенно отцветает («грязное шелушение»). При биопсии - типичные неказеозные саркоидные гранулемы;
- *Поражение суставов* у 96% пациентов. Развивается в возрасте 2–4 лет. Носит полиартикулярный характер. Типичной локализацией артрита являются лучезапястные, коленные и голеностопные суставы, а также проксимальные межфаланговые суставы пальцев кистей. Артрит не сопровождается болями при движении и ограничением движений, имеет неструктивный характер. Поражение проксимальных межфаланговых суставов приводит к развитию сгибательных контрактур этих суставов (камптодактилия);
- *Увеит* развивается у 60–80% пациентов в возрасте 4 лет и старше. Представлен гранулёматозным иридоциклитом в сочетании с задним увеитом. В последующем эволюционирует в тяжелый панuveит с мультифокальным хориоидитом. Осложнения в виде лентовидной дегенерации роговицы, глаукомы, катаракты, атрофии зрительного нерва, отека макулы, отслойки сетчатки.

Лабораторные исследования:

- **ОАК:** незначительное повышение СОЭ;
- **Биохимический анализ крови:** повышение СРБ;
- **Биопсия кожи, синовиальной оболочки или конъюнктивы:** неказеозное гранулёматозное воспаление с эпителиоидными клетками и многоядерными гигантскими клетками;
- **Генетическое исследование:** мутация гена NOD2;
- **Иммуноферментный метод исследования:** повышение активности биомаркера воспаления - белка S100A12 – кальгранулина С, выявляющемуся

только в гранулоцитах.

РАРА- синдром:

Заболевание дебютирует в детском или юношеском возрасте и стартует с поражения суставов;

- *Рецидивирующие артриты* с высоким уровнем нейтрофильных лейкоцитов в синовиальной жидкости;
- *Лихорадка*;
- *Гангренозная пиодермия* преимущественно нижних конечностей, элементы могут возникать в местах небольшой травмы, в т.ч. — хирургического вмешательства;
- *Пустулёзные акне* развивается практически у всех пациентов, и если не проводится лечение, вызывает рубцовые поражения кожи.

Лабораторные исследования:

- **ОАК:** лейкоцитоз, повышение СОЭ;
- **Биохимический анализ крови:** повышение уровня СРБ;
- **Исследование синовиальной жидкости:** желтого цвета, содержит повышенное количество нейтрофилов, бактерий нет;
- **Генетическое исследование:** наличие мутации в гене PSTPIP1.

DIRA-синдром:

Редкое генетически детерминированное заболевание, развивающееся у новорожденных. Выявлены у пуэрториканцев, ливанцев, голландцев. Заболевание не сопровождается повышением температуры. При отсутствии адекватной терапии развивается полиорганная недостаточность, приводящая к летальному исходу.

- *Пустулезное поражение кожи* от очаговых до генерализованных, генерализованный ихтиоз кожи, изменения ногтей по типу псориазического поражения;
- *Эрозия слизистой полости рта* (афты);
- *Отек суставов* и болезненностью их движений — баллоноподобное вздутие эпифизов костей, наиболее часто передних концов ребер, а также длинных трубчатых костей, гетеротопическая оссификация вокруг тазобедренных суставов, очаги деструкции костей; При развитии деструкции и остеолиза позвонков возможно развитие неврологической симптоматики, обусловленное сдавлением спинного мозга;
- *Гепатоспленомегалия; конъюнктивит; церебральный васкулит; гипотония и прогрессирующая гипотрофия.*

Инструментальные исследования:

- **Рентгенография костей:** баллоновидная деформация ребер, периостальная реакция длинных трубчатых костей, мультифокальные остеолитические повреждения костей

Лабораторные исследования:

- **ОАК:** высокие показатели СОЭ;
- **Биохимический анализ крови:** высокие значения СРБ;
- **Бак. посевы крови, мочи:** отрицательные;
- **Биопсия кожи:** нейтрофильная инфильтрация и тромбозы кожи;
- **Генетическое исследование:** дефицит IL1RN 2q

CANDLE-синдром

- *Общие симптомы* - рецидивирующие атаки фебрильной лихорадки, задержка физического развития, приводящая к низкорослости и дефициту массы тела, характерная форма туловища с атрофией верхней половины и выступающим животом.
- *Поражения кожи* – типичное проявление, наблюдаемое у всех пациентов, в виде сыпи (пурпурные узелки и кольца, преимущественно на лице, кистях и стопах), фиолетовый отек век, напоминающий «дерматомиозитные очки», в отдельных случаях гипертрихоз, черный акантоз (бархатистая гиперпигментация и утолщение сгибательных поверхностей), гнездная алопеция, периоральные эритема и отек.

Липодистрофии лица и верхней половины туловища.

- *Поражения опорно-двигательного аппарата* – артралгии/артриты, отек пальцев;
- *Эпидидимит;*
- *Конъюнктивит, эписклерит;*
- *Гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия;*
- *Интерстициальное поражение легких.*

Редко - кальцификация базальных ганглиев головного мозга, асептический менингит.

Лабораторные исследования:

- **ОАК:** повышение СОЭ, гипохромная анемия во всех случаях. Возможно нейтропения, тромбоцитопения или тромбоцитоз;
- **Биохимический анализ крови:** повышение АЛТ, АСТ, СРБ.

Показания для консультации специалистов:

- консультации генетика – при подозрении на аутовоспалительный синдром;
- консультация эндокринолога – пациентам с задержкой роста, полового развития и сопутствующей эндокринологической патологией;
- консультация стоматолога – при наличии патологии полости рта;
- консультация дерматолога – при поражении кожи;
- консультация офтальмолога с биомикроскопией глаз – при поражении глаз;
- консультация оториноларинголога, сурдолога – с патологией ЛОР органов (аудиограмма – выявление нейросенсорной, а не кондуктивной тугоухости);
- консультация невропатолога – магнитно-резонансная томография головного мозга, исследование спинно-мозговой жидкости, для выявления гидроцефалии,

асептического менингита, атрофии коры головного мозга) – при выявлении неврологических симптомов;

- консультация ортопеда – травматолога – при наличии сгибательных контрактур, деформаций скелета и косметических дефектов;
- консультация физиотерапевта – для оказания реабилитации;
- консультация других узких специалистов (психологов и др) – по показаниям.

2.2 Диагностический алгоритм:

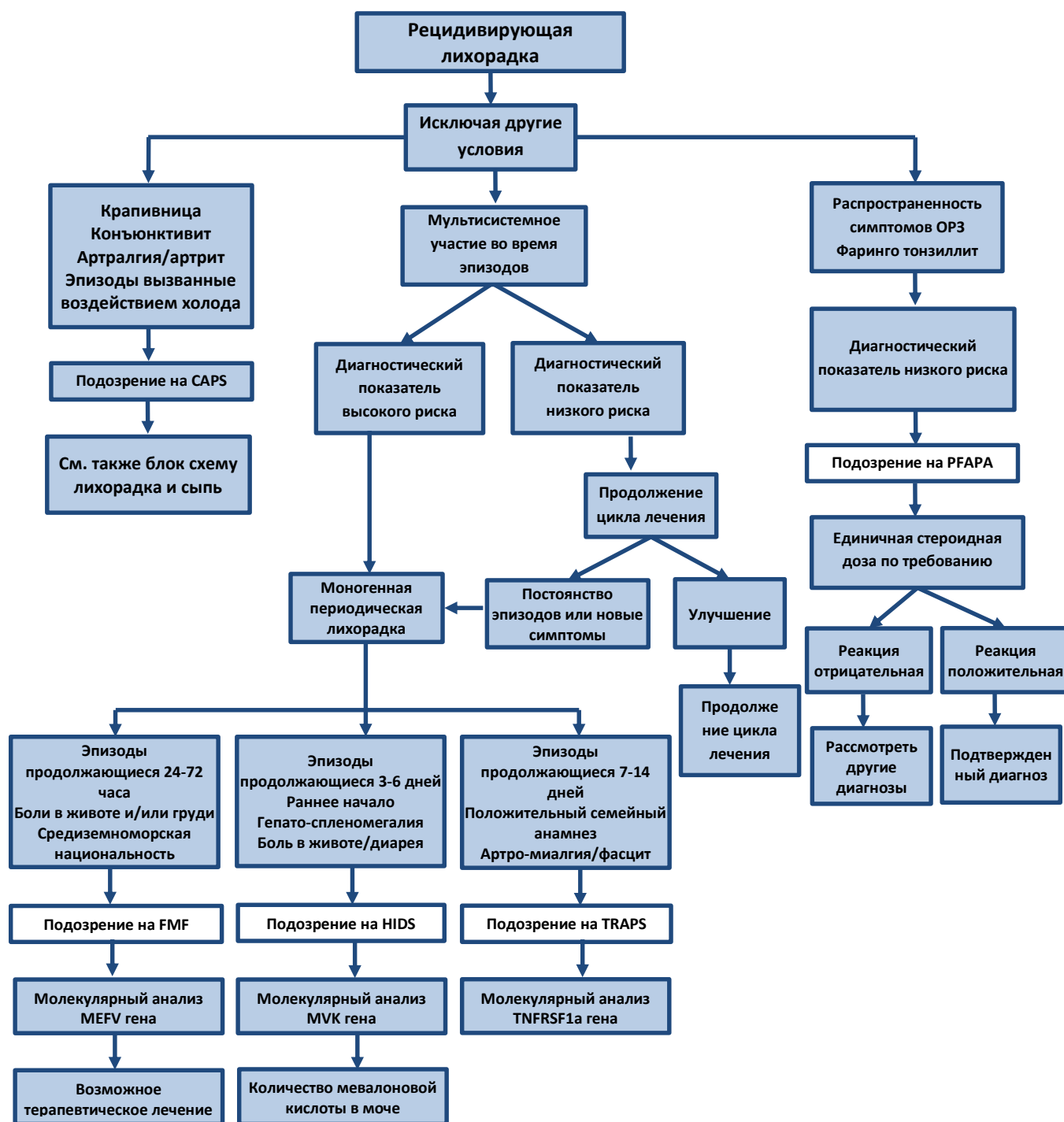


Рисунок 1. Диагностический алгоритм АВЗ с периодической / рецидивирующей лихорадкой.

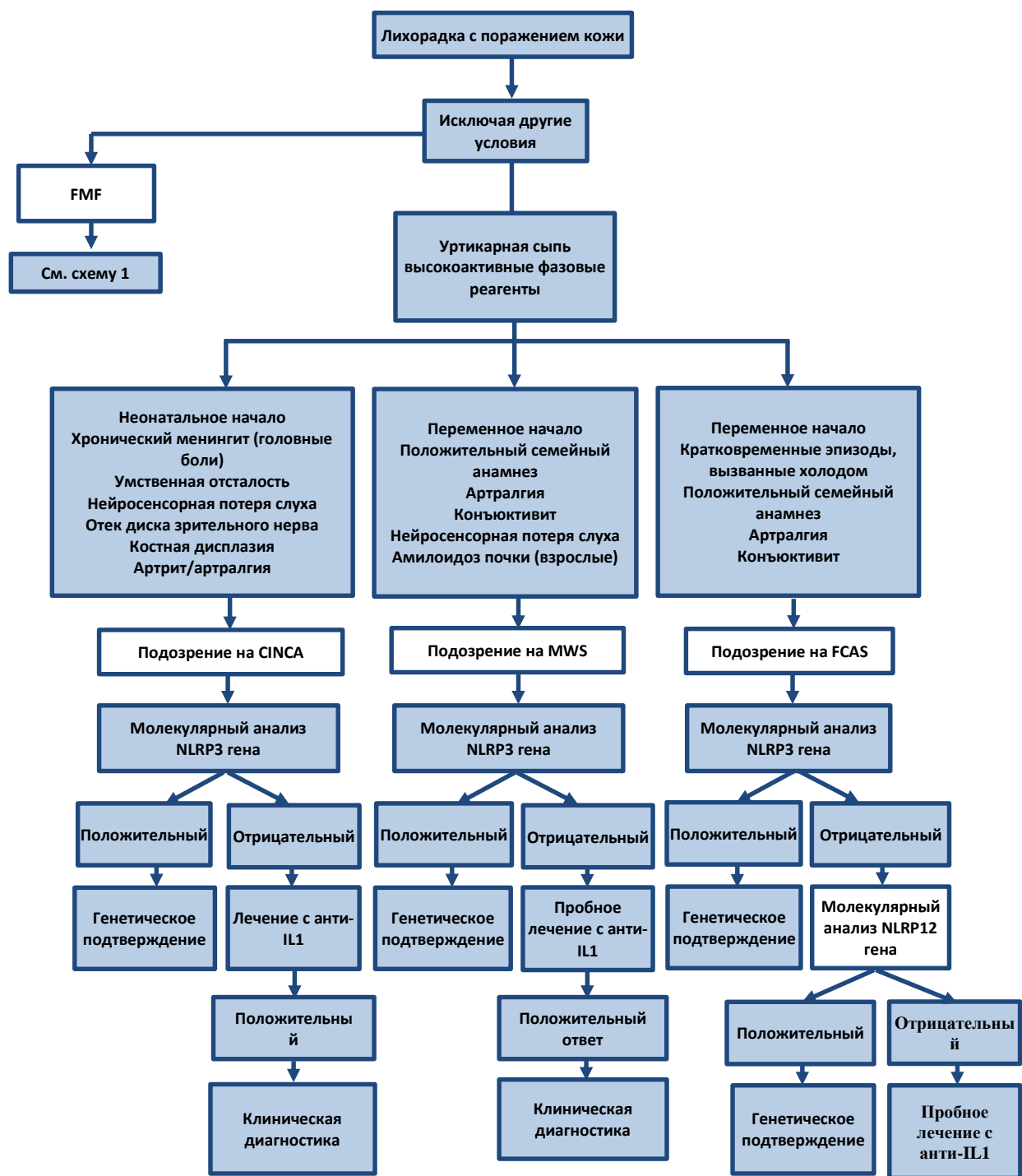


Рисунок 2. Диагностический алгоритм АВЗ с рецидивирующей лихорадкой и сыпью на коже.

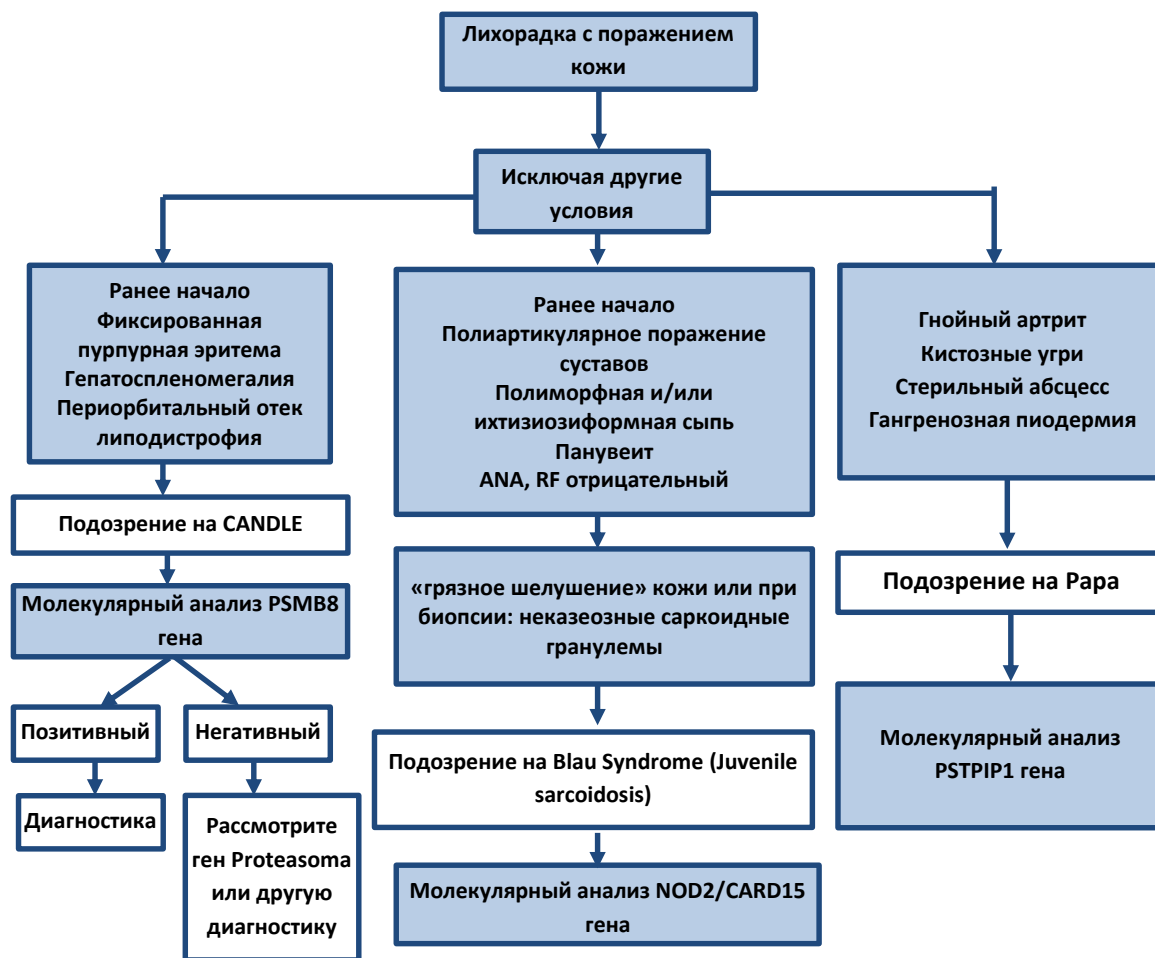


Рисунок 3. Диагностический алгоритм АВЗ с рецидивирующей лихорадкой и сыпью на коже.

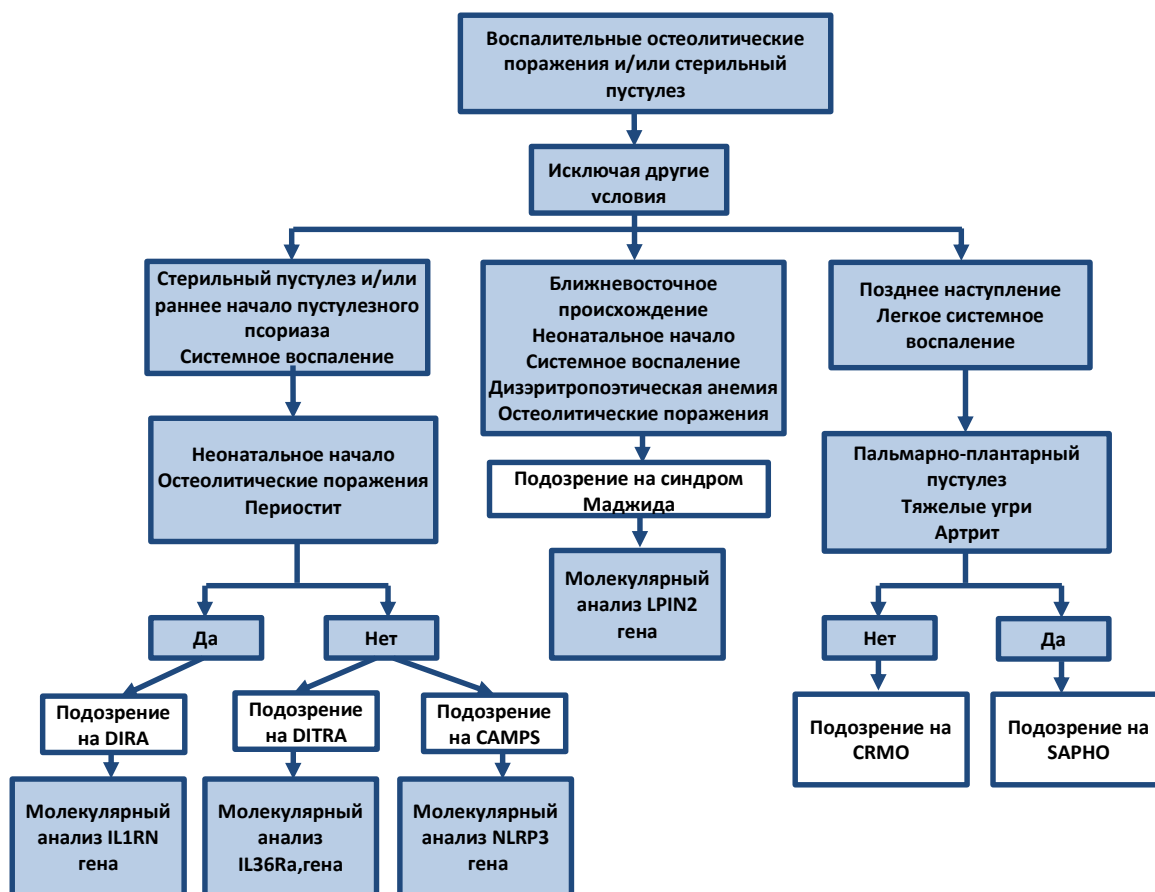


Рисунок 4. Диагностический алгоритм АВЗ с хроническим рецидивирующим артритом и с остеолитическим поражением и / или стерильным пустулезом.

2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Таблица 9. Дифференциальный диагноз аутовоспалительных синдромов

<i>Диагноз</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Обследования</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
Инфекционные:			
Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей	Лихорадка, головная боль, аденоидит	Риноскопия, ПЦР-выделение вирусов из носоглотки, Рентгенография грудной клетки	Клинический анализ крови. Идентификация вирусных инфекций.
Инфекции мочевыводящих путей	Боли в животе. Лихорадка с ознобами.	Общий анализ мочи Культуральное исследование мочи УЗИ почек	Дизурический синдром: учащенное болезненное

	Лейкоцитоз, с нейтрофиллезом повышение СОЭ, СРБ		мочеиспускание, рези при мочеиспускании никтурия.
Вирусные инфекции (вирус Эпштейна–Барр, парвовирус В19, герпесвирусы HSV-1 и HSV-2)	Лихорадка, гепатоспленомегалия, патология глаз (в виде увеитов, хориоретинитов, атрофии зрительного нерва, амблиопии, катаракты), высыпаний на коже и слизистых, лимфаденопатии артриты.	Вирусологические, культуральные и серологические методы (ИФА, ELISA), качественная и количественная ПЦР	Клинический анализ крови. Идентификация вирусных инфекций на основе вирусологических культуральных и серологических методов
Бактериальные инфекции (Borrelia, Brucella, скрытые инфекции)	Лихорадка, миалгии, артралгии до хронического деструктивного артрита, нефрит, реже патология сердечно-сосудистой и нервной систем, появление мигрирующей кольцевидной эритемы. Лейкоцитоз, повышение СРБ	ИФА (IgM и IgG класс антител к боррелиям) в сыворотке крови, ликворе, внутрисуставной жидкости, микробиологические посевы, ПЦР-диагностика — выделение ДНК и РНК возбудителя.	Эпид. анамнез (пребывание в эндемичном очаге в весенне-летний период) Определение антител к боррелиям в сыворотке крови
Паразитарные инфекции (малярия)	Перебегающая лихорадка с ознобом, головная и мышечная боль, тошнота и усталость. Поражение	Анализ крови – толстые капли и тонкий мазок (не менее 100 полей зрения в толстой капле); ОАК, ОАМ	Пребывание в очаге малярии; выявление ДНК малярийного плазмодия методом ПЦР в крови.

	головного мозга, легких, почек и желудочно-кишечного тракта. Увеличение СОЭ.		
Туберкулезная инфекция	Температурные свечи до 38-39°C; перикардит, плеврит, микрополиадения, поражение глаз, поражение суставов, костей и внутренних органов (плеврит, перикардит и др.) Лейкоцитоз и ускорение СОЭ. При поражении микобактериями почек и мочевыводящих путей — признаки амилоидоза.	Микроскопия, бакпосев, ПЦР исследование биологических сред; постановка туберкулиновых проб, рентгенография ОГК, КТ органов грудной клетки и поражённых суставов, бронхоскопия и пр	Сочетается с положительными туберкулиновыми пробами.
Первичные дефекты иммунной системы:			
Первичные иммунодефициты	Полиморфизм клинической картины, инфекционный синдром, аллергический синдром, опорно-двигательный синдром, рвота, диарея, аденопатия.	Иммунофенотипирование лимфоцитов. Исследование иммуноглобулинов крови. Молекулярно-генетическое исследование.	Нейтропения

Циклическая нейтропения	Лихорадка, рецидивирующие гингивиты, стоматиты, отиты, синуситы и т.д. лимфадениты, серозит. Задержка в прибавке массы тела и роста	ОАК; Пункция костного мозга; Генотипирование	Нейтропения
Мультифакториальные воспалительные заболевания			
Системная красная волчанка	Лихорадка, артриты, артралгии, полиморфная сыпь, оральные язвы, серозиты, поражение почек – нефрит, ЦНС и др. анемия.	Антинуклеарные антитела, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к фосфолипидам, ОАК, ОАМ.	Лейкопения; тромбоцитопения; АНА и антитела к двуспир. ДНК полож.
Болезнь Кавасаки	Дети до 5 лет; лихорадка, конъюнктивит, лимфаденопатия, артрит, артралгии, лейкоцитоз, тромбоцитоз, нейтрофиллез, высокое СОЭ	ЭКГ, ЭХОКГ, коронарография,	Изменения губ, языка или слизистой оболочки полости рта (инъектирование, высыхание, растрескивание, красный малиновый язык), изменения периферических отделов конечностях (отек, эритема, десквамация эпителия)
Болезнь Крона	Диарея, лихорадка, боли в животе; язвы во рту; артралгии в крупных суставах,	Колоноскопия, гастроудоденоскопия, рентгенографическое контрастное исследование кишечника, ультразвуковое	Перианальные свищи, абсцессы, язвы - иногда единственные проявления болезни; Ig G -ANCA

	высыпания на коже, потеря веса; лейкоцитоз, повышение СОЭ, СРБ, анемия	исследование кишечника, КТ, МРТ с контрастированием по показаниям	
Неопластические заболевания:			
Острый лимфобластный лейкоз; Острая миелоидная лейкемия; Лимфома	Лихорадка; боли в костях и/или суставах; аденит; боли в животе.	Пункции костного мозга, цитологическое исследование мазка костного мозга, гистологическое и цитохимическое исследование препарата костного мозга, подсчет формулы костного мозга Компьютерная и магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, сцинтиграфия, ЭЭГ, радиоизотопное сканирование, спинномозговая пункция	Тромбоцитопения; лимфоцитоз; костный мозг - бластная метapлазия;
Нейробластома	Анорексия; рвота; боли в животе; аденит		Тромбоцитопения; пальпируемые опухолевые массы в брюшной полости; нарушение функции органов малого таза; экзофтальм; параплегии; миоз; птоз.
Остеолитическое поражение:			
Идиопатический остеолит	Боль локальная; костная деформация.	Рентгенография и МРТ костной ткани	Генерализованное лимфатическое нарушение; прогрессирующий остеолит
Внутрикостная липома	Боль локальная	Рентгенография КТ / МРТ костной ткани	Доброкачественное остеолитическое поражение кости с хорошо определенными краями.
Остеоидная остеома	Синовит; атрофия.	Компьютерная томография	Ночные боли, купирующийся

		УЗИ, МРТ пораженной кости	приемом саллицилатов
Саркома Юинга	Поражает нижнюю часть длинных трубчатых костей	Рентгенография костей, Рентгенография и КТ легких МРТ участков скелета, мягких тканей и любых других анатомических области Позитронно-эмиссионная томография Остеосцинтиграфия. трепано-биопсия	Быстрый рост и раннее <u>метастазирование</u> .
Гипофосфатазия	Деформация скелета, низкий рост, хроническая боль в мышцах и костях	Определение Уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке, генетическое исследование	Низкий уровень ЩФ в сыворотке
Множественные остеолитические поражения			
Метастатическая неоплазия (нейробластома, лейкоз)	Боли в костях, анемия, лихорадка, увеличение лимфатических узлов	Определение суточной экскреции с мочой катехоламинов, ферритина костно-мозговой пункции или трепанобиопсии грудины и крыла подвздошной кости.	Быстрое увеличение печени, иногда сопровождающееся образованием на коже узлов голубоватого цвета и поражением костного мозга. Кровоизлияния на слизистых оболочках и коже, что обуславливается панцитопенией
Гистиоцитоз клеток Лангерганса	Кожная сыпь, лихорадка, единичные или множественные очаги деструкции костей литического характера.	Рентгенография, КТ и МРТ костей скелета	Рецидивирующее течение наружного отита, гепатомегалия, желтуха, периодические отеки, кровоточивость,

	экзофтальм		энцефалопатия, цитопения
--	------------	--	-----------------------------

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1,2, 9, 31]:

- Ранний и быстрый контроль активности болезни;
- Профилактика нарушений, связанных с АВЗ и лечением;
- Адекватная (соответствующая) психосоциальная поддержка;
- Улучшение качества жизни.

3.1 Немедикаментозное лечение [1,2, 9, 31]:

- Ограничивать двигательный режим ребенка в периоды обострения заболевания [УД – С];
- Предупреждение воздействия холода (УД – Д);
- Исключить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце;
- Диета с целью профилактики амилоидоза - со сниженным на 50% содержанием животного (особенно казеина) и растительного белков и увеличением продуктов, содержащих крахмал. Диета должна быть достаточно обогащенной фруктами, овощами и другими шлакогонными продуктами. Белок предпочтительнее давать ежедневно (100 г печени, кулинарно обработанной). Печень употребляют годами, в виде повторных многомесячных курсов. Используют гепатотропные препараты повторными курсами: по 2–4 мес. При других вариантах АВС - употребление пищи с повышенным содержанием белка и витаминов, а для профилактики остеопороза богатые кальцием и витамином D (УД – Д);

Дополнительная терапия:

- Физиотерапия – ультразвук, лазеротерапия, магнитотерапия, парафинотерапия, электрофорез (при умеренной активности АВС) (УД – С);
- Статические ортезы типа шин, лонгет, стелек и динамические отрезки в виде легких съемных аппаратов [2 – 4] (УД – Д);
- Профилактика и коррекция типичных деформаций суставов (УД – Д);
- Слуховые аппараты (УД – С) в соответствующих ситуациях.

3.2 Медикаментозное лечение [1,2,6,7,9 – 12,15,18, 21 - 33]:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Лекарственная группа/ Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Длительность применения	УД
Обезболивающее противовоспалительное средство			
Колхицин	дети 4–6 лет – от 0,3 до 1,8 мг, дети 7–12 лет – от 0,9 до 1,8 мг, дети старше 12 лет – от 1,2 до 2,4 мг	Не менее 5 лет	А
Генно-инженерно-биологические препараты			

Этанерцепт	п/к, с 2 лет - 0,4 мг/кг - 2 раза в нед. или с 8 лет и старше - 0,8 мг/кг/введение 1 раз в неделю	Раннее длительное применение	В
Нестероидные противовоспалительные препараты			
Диклофенак	с 6 лет, 2–3 мг/кг/сутки;	Симптоматическое короткое курсы монотерапия НПВП не более 1 мес	С
Ибупрофен	с 6 мес, 10 – 15 мг/кг/сут;		
Мелоксикам	с 15 лет, в дозе 7,5–15 мг/сут;		С
Напроксен	в возрасте от 1 года до 5 лет – в суточной дозе 2,5-5 мг/кг, старше 5 лет суточная доза – 10 мг/кг		С
Индометацин	старше 14 лет, внутрь, 2,5-3 мг / кг массы тела в сутки в 2 – 4 приема		С
Глюкокортикоиды			
Метилпреднизолон	внутри таблетки, 4 мг, 16 мг, в дозе 0,5-2 мг/кг в сутки;	в течение 3–4 сут. и затем постепенная отмена Не рекомендуется проведение монотерапии глюкокортикоидами дольше 2- 4 нед.	С
Преднизолон	внутри таблетки 5 мг, в дозе 0,5-2 мг/кг в сутки	в течение 3–4 сут. и затем постепенная отмена Не рекомендуется проведение монотерапии глюкокортикоидами дольше 2- 4 нед.	В
Антиметаболит			
Метотрексат	в дозе 15 мг/м ² 1 раз в неделю, внутрь и подкожно	в течение длительного времени	С
Витамин (в сочетании с метотрексатом)			
Фолиевая кислота	перорально, не менее 5 мг через сутки после приема метотрексата	один раз в неделю	С

Противомикробное и противовоспалительное средство			
Сульфасалазин	в дозе 25–50 мг/кг массы тела в 2 приема.	в течение длительного времени	С
Бисфосфонаты			
Алендронат	внутри, 1-2 мг / кг / нед.		С
Препараты кальция в сочетании (с бисфосфонатами и ГК)			
Кальция карбонат холекальциферола концентрат	С 12 лет - по 1 таблетке два раза в день во время еды	на период терапии кортикостероидов и бисфосфонатов	С
Холекальцеферол	400 МЕ в сутки.	Тоже	С
Ретиноиды			
Изотретиноин (0,05%) + эритромицин (2%)	Мазь, 1 раз в сутки, на ночь	6–8 нед.	С
Адапален (0,1%) + клиндамицин (1%)	Гель, 1 раз в сутки, на ночь	2–4 нед.	С С
Изотретиноин	С 12 лет, внутри, 0,4 до 1 мг/кг веса.	Курсовая доза от 100 до 150 мг/кг	С
Изотретиноин	мазь 0,1% 15 г туба	6 – 8 недель	С

Перечень дополнительных медикаментов (менее 100% вероятности применения);

Генно-инженерно-биологические препараты:			
Адалимумаб	п/к, с 13 до 17 лет в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели, а детям с 2 до 12 лет – в дозе 24 мг/м ² поверхности тела, максимальная доза составляет 40 мг.	В течение длительного времени	С
Циклоспорин А	Внутри, 3 мг/кг в 2 приема в течение первых 6 нед. В случае недостаточного эффекта суточную дозу постепенно увеличивают при условии удовлетворительной переносимости. Максимальная суточная доза — 5 мг/кг	12 недель	В
Интерферон альфа и гамма	в дозе 4,5 млн ЕД п/к или в/м	По показаниям	С

Перед назначением ГИБП полное обследование на наличие латентного туберкулеза: реакция Манту, диаскент-тест; рентгенография органов грудной клетки или КТ. При выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм) и/или очага в легких, консультация фтизиатра; туберкулиновые пробы с разведением для определения активности туберкулезного процесса. Проведение туберкулиновых проб (реакция Манту) и компьютерного исследования органов грудной клетки с целью

*исключения туберкулеза 1 раз в 6 мес (в случае если пациент пропустил плановую госпитализацию в стационар.
(Приказ №33 от 12.01.2012г. Санитарные правила «Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по предупреждению инфекционных заболеваний», пункт 80).*

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

- Диспансерное наблюдение ревматолога и других специалистов (по показаниям) на амбулаторном этапе лечения;
- Мониторинг клинико-лабораторной активности АВС, распознавание осложнений лекарственной терапии;
- Посещение ревматолога не реже 1 раз в 3 месяца;
- Каждые три месяца контроль общеклинических и биохимических анализов;
- Своевременная госпитализация в случае обострения заболевания.

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- Уменьшение активности и прогрессирования заболевания;
- Улучшения качества жизни.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1. Показания для плановой госпитализации:

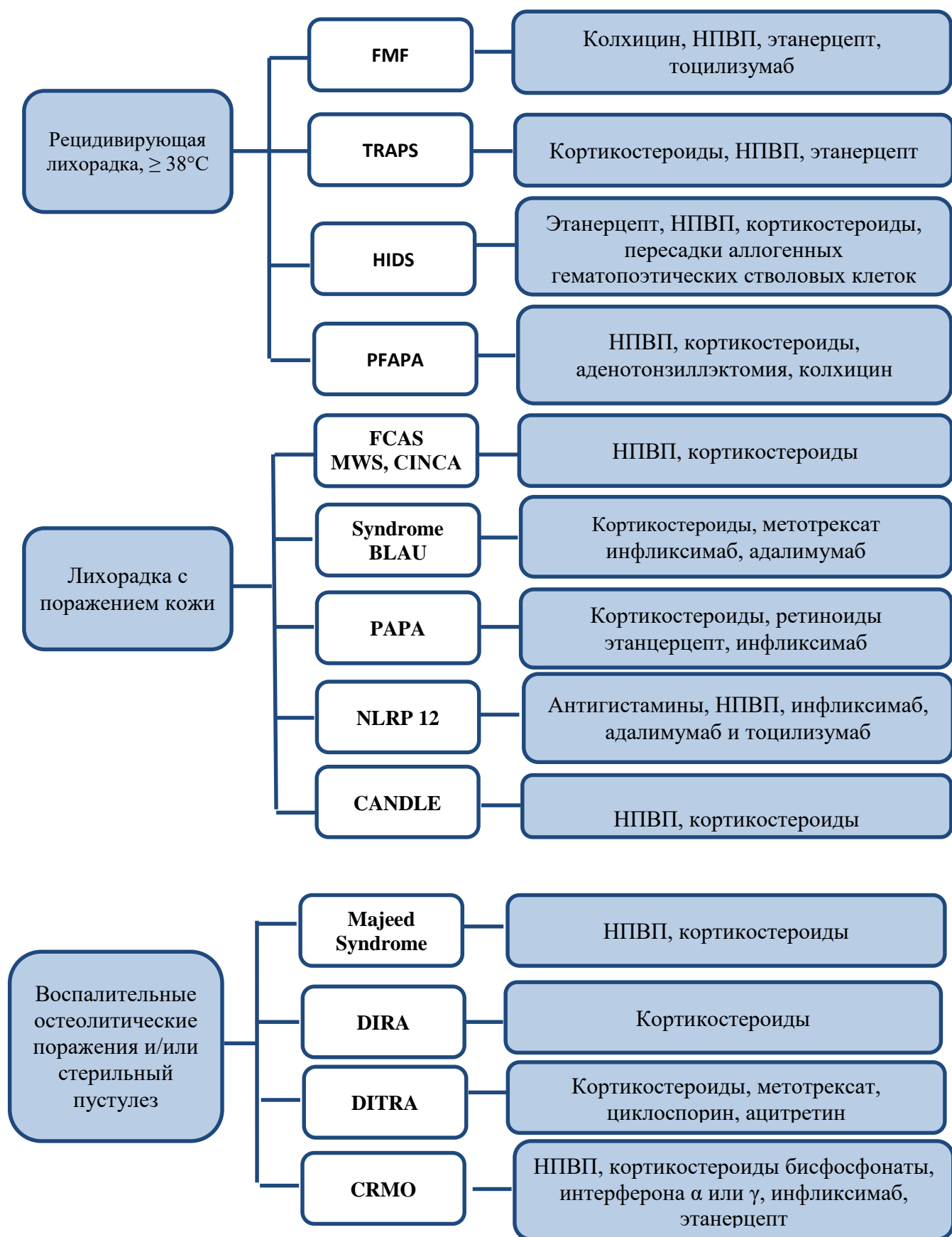
- Впервые выявленный АВЗ;
- Уточнение диагноза;
- Подбор иммуносупрессивной терапии;
- Рецидив заболевания;
- Развитие лекарственных осложнений.

4.2. Показания для экстренной госпитализации:

- Высокая степень активности заболевания;
- Развитие интеркуррентной инфекции или тяжелых осложнений болезни или лекарственной терапии;

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1 – 30]:

5.1 Схема 1. Алгоритм лечения АВС [1 – 32]



5.2 Немедикаментозное лечение: см. пункт 3.1.

5.3 Медикаментозное лечение:
Местная терапия [3,13]:

Для терапии кожных проявлений РАРА-синдрома - применяются ретиноиды, часто в сочетании с ГК.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения);

Лекарственная группа/ Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Длительность применения	УД
Обезболивающее противовоспалительное средство (см. подпункт 3.2)			
Генно-инженерно-биологические препараты (см. подпункт 3.2)			
Инфликсимаб	с 4-х лет, в/в 5 мг/кг, препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения, и далее - каждые 8 недель.	Раннее длительное применение	С
Нестероидные противовоспалительные препараты (см. подпункт 3.2)			
Глюкокортикоиды (см. подпункт 3.2)			
Метилпреднизолон	в/в 10 - 30 мг, не более 1000 мг/сут; 1 раз в сутки;	3 дня, при необходимости и 5 дней	В
Антиметаболит, антагонист фолиевой кислоты (см. подпункт 3.2)			
Противомикробное и противовоспалительное средство (см. подпункт 3.2)			
Препараты кальция (см. подпункт 3.2)			
Ретиноиды (см. подпункт 3.2)			

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

Генно-инженерно-биологические препараты: (см. подпункт 3.2)			
Ритуксимаб	в/в 375 мг/м ² , 1 раз в неделю	В течение 4 нед.	С
Бетаметазон триамцинолон Флуоцинолон ацетонид	Внутрисуставное введение: 0,2-0,3мл в мелкие суставы, 0,5-1мл в крупные суставы	не чаще 1 раза в 6 мес./ не чаще 1 раза в 4 мес.	С
Гиполипидемическое средство			
Симвастатин	С 10-17 лет не менее чем через 1 год после менархе с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, внутрь 10 мг в сутки вечером.	По показаниям	С
Препараты кальция (см. подпункт 3.2)			
Ретиноиды (см. подпункт 3.2)			
Сульфаниламид			

Ко- тримоксазол + триметоприм	перорально в дозе 5 мг/кг/сутки при назначении ГИБП внутривенно: 15 мг/кг/сутки	В течение года после отмены ГИБП с целью профилактики пневмоцистной инфекции.	С
Стимулятор гемопоэза			
Филграстим (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор)	5–10 мкг/кг/сутки подкожно в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия внутривенно	При фебрильной нейтропении	С
Противовирусные средства			
Ацикловир	5–10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов,	При активной герпетической, цитомегаловирусной, Эпштейна–Барр вирусной инфекции	С
Ганцикловир	(с 12 лет) 5 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов		
Сопутствующая терапия включает антибактериальные средства для профилактики и лечения инфекционных осложнений (антибиотики- амоксициллин и ингибитор бета-лактамазы и др, цефалоспорины 1 - 4 поколения, аминогликозиды, карбапенемы др.), противогрибковые средства для профилактики и лечения микозов (флуконазол, каспофунгин и др.), гипотензивные препараты (ингибиторы АПФ, бетта и адрено- блокаторы), блокаторы протонной помпы (омепразол) и др. по показаниям)			

5.4 Хирургическое вмешательство [20]:

При неэффективности медикаментозного лечения в течение определенного периода, при отсутствии положительной динамики основных индикаторов эффективности лечения) одним из способов лечения PFAPA синдрома - является хирургическое вмешательство – **тонзиллэктомия или аденотонзиллэктомия**, которая часто приводит к выздоровлению.

- Тонзиллэктомия или аденотонзиллэктомия у детей с PFAPA;

Противопоказания к вмешательству:

- Активность заболевания ABC;

5.5 Дальнейшее ведение:

- Диспансерное наблюдение ревматолога;
- Распознавание осложнений лекарственной терапии, мониторинг клинико-лабораторной активности ABC;
- Посещение ревматолога не реже 1 раз в 3 месяца;
- Каждые три месяца контроль общеклинических и биохимических анализов;
- Своевременная госпитализация в случае обострения или развития осложнений заболевания;
- Рекомендуется направление детей в бюро медико-социальной экспертизы для

оформления статус «ребенок-инвалид»; обучение на дому детей в стадии активной болезни; занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни.

Контроль эффективности, переносимости и динамическое наблюдение за пациентами, получающими ИЛ1-ингибиторы, включает:

- 1) Мониторинг активности и органических повреждений с осмотром специалиста/эксперта по АВЗ, оценку клинических проявлений с акцентом на костно-мышечные и неврологические нарушения, антропометрические показатели (рост, масса тела) – 1 раз в 6 мес;
- 2) Консультацию невролога, МРТ головного мозга, исследование спинномозговой жидкости (по показаниям) – 1 раз в год;
- 3) Осмотр клинического психолога по показаниям – 1 раз в 6 мес;
- 4) Осмотр офтальмолога с биомикроскопией глаза – 1 раз в 3 мес;
- 5) Консультацию сурдолога, аудиограмму – 1 раз в год;
- 6) МРТ костей скелета (бедро, голень), рентгенологическое исследование наиболее пораженных суставов – 1 раз в год;
- 7) УЗИ почек – 1 раз в год, оценку суточной протеинурии – 1 раз в 6 мес;
- 8) Оценку эффективности терапии по индексу MWS-DAS – 1 раз в 6 мес.
- 9) При лечении ГИБП обсуждается вакцинация (Д). Согласно рекомендациям EULAR, следует воздержаться от применения живых ослабленных вакцин, особенно при лечении ИЛ1-ингибитором (недостаточно данных о безопасности).

6. Индикаторы эффективности лечения:

- Уменьшение активности и прогрессирования аутовоспалительных синдромов;
- Улучшения качества жизни.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Ишуова Пахитканым Кабдукаевна – доктор медицинских наук, детский ревматолог АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗ РК.
- 2) Майтбасова Райхан Садыкпекевна – доктор медицинских наук, детский ревматолог АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗ РК.
- 3) Асылбекова Майкеш Куантаевна – детский ревматолог, заведующая отделением ревматологии КФ «УМС» Национальный научный центр материнства и детства.
- 4) Мукушева Зауре Серикпаевна – детский ревматолог, отделение ревматологии, КФ «УМС» Национальный научный центр материнства и детства.
- 5) Бұғыбай Әлия Айтбайқызы – кардиоревматолог АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии».
- 6) Литвинова Лия Равильевна – клинический фармаколог АО «Национальный научный кардиохирургический центр».

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет

7.3 Рецензенты:

1) Абдрахманова Сагира Токсанбаевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней №2 АО «Медицинский университет Астана», врач педиатр высшей категории.

7.4 Указания условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed.* 2004 Aug;75(2):92-99.
- 2) Caso F, Rigante D, Vitale A, et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: State of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. // *Int J Rheumatol* 2013; 2013(19): 513782
- 3) Недельская С.Н., Жиленко И.А., Мережко А.С., Шапран А.В. Аутовоспалительные синдромы в практике врача - педиатра // *Здоровье ребенка.* 2014; 5 (56): 66 - 72.
- 4) Ahmadinejad Z., Mansouri S., Ziaee V., et al. Periodic Fever: A Review on Clinical, Management and Guideline for Iranian Patients - Part II. // *Iran J Pediatr.* 2014 Jun; 24(3): 229–240.
- 5) Fiona Moghaddas, Seth L. Masters The classification, genetic diagnosis and modelling of monogenic autoinflammatory disorders // *Clinical Science* (2018) 132 1901–1924.
- 6) John J. Cush M.D. Autoinflammatory Syndromes // *Dermatol Clin.* 2013 Jul; 31(3): 471–480.
- 7) Салугина С.О, Фёдоров Е.С, Кузьмина Н.Н и др. Аутовоспалительные заболевания в ревматологии – российский опыт. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(3):271-280.
- 8) Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, Koné-Paut I, Dewarrat N, Cantarini L, Insalaco A, Uziel Y, Rigante D, Quartier P, Demirkaya E, Herlin T, et.al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers.// *Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5):799-805
- 9) Кузнецова М.А., Зрячкин Н.И.Царева Ю.А.и др. PFAPA-синдром: современная парадигма и описание клинического случая // *Альманах клинической медицины.* 2018; 46 (2): 184–193
- 10) М. Гатторно Аутовоспалительные заболевания у детей // *Вопросы современной педиатрии.* 2014; 13 (2): 55–64.
- 11) Sanctis De et al Autoinflammatory syndromes: diagnosis and management // *Italian Journal of Pediatrics* 2010, 36:57. Клиника, гены, лечение
- 12) Torello A., Patel S., Colmenero I. et. al. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy end elevated temperature (CANDLE) syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62:489–95.

- 13) Kitamura A., Maekawa Y., Uehara H. et al. A mutation in the proteasome subunit PSMB8 causes autoinflammation and lipodystrophy in humans. *J. Clin. Invest.* 2011;121(10):4150–60
- 14) Ter Haar NM1, Jeyaratnam J1, Lachmann HJ2, Simon A3, Brogan PA4, Doglio M5, The Phenotype and Genotype of Mevalonate Kinase Deficiency: A Series of 114 Cases From the Eurofever Registry. *//Arthritis Rheumatol.* 2016 Nov;68(11):2795-2805
- 15) Girschick H, Finetti M, Orlando F, Schalm S, Insalaco A, et al. The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a series of 486 cases from the Eurofever international registry. *// Rheumatology (Oxford).* 2018 Aug 1;57(8):1504
- 16) Sanctis De et al Autoinflammatory syndromes: diagnosis and management *//Italian Journal of Pediatrics* 2010, 36:57. Клиника, гены, лечение
- 17) V Gupta V., Ramam M. Monogenic autoinflammatory syndromes in children: *//Indian Journal of Paediatric Dermatology, Online J.,* 2018.
- 18) Kuemmerle-Deschner J.B., Ozen S., Tyrrell P.N., Kone-Paut I, Goldbach-Mansky R., Lachmann H. et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) .*Ann Rheum Dis.* 2017 Jun; 76(6):942-947.
- 19) Салугина С.О. Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н. Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами *// Современная ревматология* 2016; 2:5 – 10.
- 20) Федоров Е.С., Салугина С.О. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): история или реальная проблема *// Современная ревматология.* 2018;12(3):61–69.
- 21) Sachin Gittel, Pradhan G., Santoshi M. Tumor necrosis factor (TNF) receptor associated periodic syndrome (TRAPS): a rare cause of recurrent fever *// International Journal of Research in Medical Sciences* Gitte S et al. *Int J Res Med Sci.* 2018 Jul;6(7):2537-2539.
- 22) Foster et al. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis Syndrome at a Single Children’s Hospital *// Int J Aller Medications* 2018, 4:034.
- 23) Hashizume H, et al. A case of pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne (PAPA) syndrome successfully treated with combination therapy of corticosteroids, cyclosporine, and colchicine *// Trends Immunother* 2018; 2(2): 719.
- 24) Lidar M. and Eitan Giat M.D. An Up-to-date Approach to a Patient with a Suspected Autoinflammatory Disease *// Rambam Maimonides Medical Journal* 2017; 1-7
- 25) Ozen S & Demir S. Monogenic Periodic Fever Syndromes: Treatment Options for the Pediatric Patient. *Paediatr Drugs.* May 11, 2017;
- 26) Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Koné-Paut I, Cantarini L et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):678-85.
- 27) Hirano D, Chiba K, Yamada S et al. Oral alendronate in pediatric chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *//Pediatrics. International.*59, 2017; 506–508.
- 28) Jamil K., Zacharin M., Foster B. Protocol for a randomised control trial of bisphosphonate (zoledronic acid) treatment in childhood femoral head avascular necrosis due to Perthes disease. *BMJ. Paediatr. Open.* 2017. 1(1).

- 29) Ureten K., Calguneri M, Mesut Onat A. et al. Interferon alfa in protracted arthritis of familial Mediterranean fever: a robust alternative for synovectomy. *Ann Rheum Dis* 2004;64:1527.
- 30) Roderick M, Shah R, Finn A, Ramanan A.V. Efficacy of pamidronate therapy in children with chronic non-bacterial osteitis: disease activity assessment by whole body magnetic resonance imaging. *Rheumatology (Oxford)*. 2014.
- 31) Simm P.J, Biggin A, Zacharin M et al. on behalf of the APEG Bone Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J. Paediatr. Child. Health*. 54, 2018; 223–233.
- 32) Hirano D, Chiba K, Yamada S et al. Oral alendronate in pediatric chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatrics. International*. 59, 2017; 506–508.
- 33) Magnani M. CRMO: Case Series of an Orthopaedic Ambulatory, *Austin J Orthopaed & Rheumatol*. 2018; 5(2): 2-3.
- 34) Benedetti F. Gattorno M, Anton J. et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes // *N Engl. J Med* 2018; 378:1908-1919.
33. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1636–44