

Наследственные периодические лихорадки у детей

С.Б. Крутихина[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7516-5756>, svetulkakru@gmail.com

М.А. Кудряшова, <https://orcid.org/0000-0001-7275-4344>, xvosel@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Лихорадочные состояния у детей – актуальная проблема в педиатрии, т. к. они являются одним из частых симптомов по обращению за медицинской помощью. Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) представляют из себя группу заболеваний, при которых лихорадка является одним из основных симптомов, отмечается определенная периодичность и длительность приступа. В основе аутовоспалительных заболеваний лежит развитие системного асептического воспаления, связанного с активацией врожденного иммунитета, при этом не отмечается повышения уровня аутоантител. Среди аутовоспалительных заболеваний самыми распространенными являются наследственные периодические лихорадки, к которым относятся семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome / Mevalonate Kinase Deficiency syndrome (HIDS/MKD), CAPS, Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)-синдромы и более редкие заболевания (дефицит естественных антагонистов рецепторов интерлейкинов). В основе патогенеза данной группы заболеваний лежит процесс ускоренного формирования супрамолекулярного белкового комплекса (инфламасомы), что в дальнейшем приводит к переходу неактивной формы ИЛ1β в его активную форму. Клиническая картина данных заболеваний может быть сходна, включает в себя эпизоды лихорадки, боли в животе, артралгии, различные сыпи и др., повышение острофазовых показателей. Для данных заболеваний характерна определенная периодичность появления симптомов, обычно имеются промежутки без наличия симптоматики. Для семейной средиземноморской лихорадки характерна определенная этническая принадлежность (армяне, турки, арабы, евреи). Наиболее точным методом диагностики семейной средиземноморской лихорадки на сегодняшний день является молекулярно-генетическое исследование. Современная терапия направлена на профилактику приступов заболевания, но также важно использовать симптоматическую терапию для облегчения состояния ребенка при уже развившемся приступе. Современные подходы терапии включают как препараты, давно использующиеся в педиатрической практике (колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен), глюкокортикостероиды), так и «новые» генно-инженерные биологические препараты (блокаторы интерлейкинов, фактора некроза опухолей и др.).

Ключевые слова: лихорадка, ибупрофен, аутовоспалительные заболевания, семейная средиземноморская лихорадка, HIDS, MKD, CAPS, TRAPS

Для цитирования: Крутихина СБ, Кудряшова МА. Наследственные периодические лихорадки у детей. *Медицинский совет.* 2024;18(1):276–280. <https://doi.org/10.21518/ms2024-024>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hereditary periodic fevers in children

Svetlana B. Krutikhina[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7516-5756>, svetulkakru@gmail.com

Mariya A. Kudryashova, <https://orcid.org/0000-0001-7275-4344>, xvosel@yandex.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Fevers in children is a pressing challenge in paediatrics, as they are one of the most common symptoms people seek medical help. Autoinflammatory diseases (AIDs) constitute a group of diseases, where fever is one of the main symptoms, and fever attacks have a certain frequency and duration. Autoinflammatory diseases are rooted in the systemic aseptic inflammation associated with activation of the innate immune system, without elevated levels of autoantibodies. The most common autoinflammatory diseases include hereditary periodic fevers, among which are familial Mediterranean fever (FMF), HIDS/MKD, CAPS, TRAPS-syndromes and rarer diseases (deficiency of natural interleukin receptor antagonists). The pathogenesis of this group of diseases is based on the process of accelerated formation of a supramolecular protein complex (inflammasome), which subsequently leads to the transition of the inactive form of IL1β into its active form. The clinical presentations of these diseases may be similar and include episodes of fever, abdominal pain, arthralgia, various rashes, etc., as well as an increase in acute phase parameters. These diseases are characterized by symptoms at certain intervals; they usually have intervals without showing any symptoms. Familial Mediterranean fever is characterized by a certain ethnic background (Armenians, Turks, Arabs, Jews). Today, molecular genetic testing is the most accurate method for diagnosing familial Mediterranean fever. Current therapy aims to prevent attacks of the disease, but it is also important to use symptomatic therapy to relieve the child's condition when an attack has already developed. Modern treatment strategies include both drugs that have long been used in paediatric practice (colchicine, non-steroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen), glucocorticosteroids) and novel genetically engineered biological drugs (interleukin antagonists and tumour necrosis factor inhibitors, etc.).

Keywords: fever, ibuprofen, auto-inflammatory diseases, family mediterranean fever, HIDS, MKD, CAPS, TRAPS

For citation: Krutikhina SB, Kudryashova MA. Hereditary periodic fevers in children. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(1):276–280. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-024>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лихорадочные состояния у детей – актуальная проблема в педиатрии, т. к. они являются одним из частых симптомов по обращению за медицинской помощью. Причины лихорадки у детей довольно разнообразны. Механизм развития лихорадки хорошо изучен: под влиянием экзогенных пирогенов (вирусы, бактерии, грибы, простейшие, гельминты) запускается каскад эндогенных пирогенов (интерлейкин-1 (IL-1), IL-6, фактор некроза опухоли (ФНО), интерферон- α и др.), что приводит к накоплению простагландина E2 и воздействию его на гипоталамус [1]. Постановка диагноза при лихорадочных проявлениях может вызывать трудности у педиатра, т. к. необходимо исключить широкий спектр нозологий и провести ряд диагностических тестов. Часто возникают сложности диагностики при наличии длительных или рецидивирующих лихорадок.

АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) представляют из себя группу заболеваний, при которых лихорадка является одним из основных симптомов, и нередко клиническая картина «мимикрирует» под более распространенные инфекционные заболевания.

Основными проявлениями АВЗ являются [2]:

- периодичность обострений (есть временные промежутки, когда клинические проявления отсутствуют);
- определенная длительность обострений;
- похожее течение обострений;

- развитие серозита (почти при любой форме аутовоспаления);
- артралгии или артрит;
- отсутствие аутоантител;
- частое развитие амилоидоза (с поздней верификацией);
- повышение уровня лабораторных маркеров воспаления;
- встречается с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин;
- положительный семейный анамнез, возможен этнический характер;
- есть моногенные варианты;
- высокая эффективность анти-интерлейкин-1- (анти-ИЛ-1) терапии (по сравнению с анти-ФНО- α -терапией).

Современная классификация АВЗ включает широкий спектр нозологий и постоянно пополняется (табл. 1)¹ [2].

В основе АВЗ лежит развитие системного асептического воспаления, связанного с активацией врожденного иммунитета. При наличии генетического дефекта запускается процесс ускоренного формирования супрамолекулярного белкового комплекса (инфламасомы), не соответствующего реальным угрозам организму, что в дальнейшем приводит к переходу неактивной формы ИЛ1 β в его активную форму. ИЛ1 β является ключевой фигурой в развитии системного воспалительного процесса [3].

Группа наследственных периодических лихорадок является одной из самых распространенных среди АВЗ. Данные заболевания дебютируют в детском возрасте и характеризуются рецидивирующими эпизодами лихорадки. Лихорадки при АВЗ имеют некую периодичность, между приступами симптомов, как правило, не наблюдается [4].

¹ Проект Eurofever-классификация. Available at: <https://www.printo.it/eurofever/diseases>.

● **Таблица 1.** Классификация аутовоспалительных заболеваний

● **Table 1.** Classification of autoinflammatory diseases

Группа аутовоспалительных заболеваний	Нозология
Наследственные периодические лихорадки (типичное нарушение функции инфламмасом)	• Семейная средиземноморская лихорадка • Синдром гипер-IgD (HIDS или MKD – дефицит мевалонаткиназы) • CAPS (криопирин-ассоциированные периодические синдромы) • TRAPS (периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО-α) • Дефицит естественных антагонистов рецепторов (DIRA-рецепторов ИЛ-1; DITRA-рецепторов ИЛ-36)
Пиогенные заболевания кожи и костей (возможное участие инфламмасом и других механизмов)	• ХРМО (хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит) • Синдром SAPHO (синовит + акне + пустулез + гиперостоз и остит) • Синдром PAPA (пиогенный артрит + гангренозная пиодермия + кистозное акне)
Гранулематозные заболевания (нарушение активации NFkB и передачи сигналов посредством ИЛ-10)	• Болезнь Крона с ранним началом заболевания • Синдром Блау/саркоидоз с ранним началом заболевания (детский гранулематозный артрит)
Идиопатические синдромы + иные нозологические единицы (неясный патогенез, возможно участие инфламмасом)	• Синдром PFAPA (периодическая лихорадка, фарингит, лимфаденопатия, афты) • Синдром Шницлера • Болезнь Стилла (системный ювенильный идиопатический артрит) • Моногенные формы васкулита (DADA2, STING-ассоциированный васкулит с началом в младенчестве (SAVI))

Наиболее часто в клинической практике встречается *семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ)*, особенно данное заболевание распространено в этносах средиземноморского региона (армяне, турки, арабы, евреи), для Российской Федерации наиболее «эндемичными» районами являются республики Северного Кавказа [5]. За счет интенсивной миграции населения из стран Средиземноморья данное заболевание встречается теперь в странах Северной Африки, Греции, на Крите, Франции, Германии, США и Японии [6]. Развитие клинической картины связано с мутацией гена *MEFV*, кодирующего белок пирин. Он представляет собой иммунорегуляторную молекулу, состоящую из 781 аминокислоты, и участвует в формировании инфламмосомы. Белок в основном экспрессируется в гранулоцитах и дендритных клетках, а также в серозных и синовиальных фибробластах [7].

Основным проявлением ССЛ являются эпизоды лихорадки длительностью 12–72 ч, впоследствии в клинической картине может отмечаться появление абдоминальных болей и болей в груди, связанных с развитием асептического перитонита. Боли обычно интенсивные, иногда имитируют картину «острого живота», с чем связаны оперативные вмешательства у таких пациентов. Также абдоминальные боли нередко сопровождаются изменением частоты стула, рвотой [5]. Боли в груди связаны с асептическим плевритом и/или перикардитом. На фоне лихорадки нередко дети отмечают артралгии и миалгии, в некоторых случаях возможно развитие моноартрита [8]. При длительном течении заболевания при отсутствии терапии риск развития амилоидоза составляет 25–30% [3].

Синдром гипер-IgD связан с дефицитом мевалонаткиназы из-за мутации в гене *MVK*, что приводит к дефициту геранилгеранилпирофосфата (GGPP), данный метаболит участвует в пренилировании внутриклеточных G-белков. Дефицит GGPP приводит к избыточной активности прокаспазы, синтезу предшественника интерлейкина-1 (ИЛ-1) бета [9]. Данная патология характеризуется повторяющимися эпизодами лихорадки в течение 5–7 дней, болями в животе, увеличением лимфатических узлов, пятнисто-папулезной сыпью, артритом или артралгиями. Также могут отмечаться тошнота, рвота, диарея, язвочки во рту, гепатоспленомегалия, возможны явления фарингита [2]. Лабораторно характерно повышение уровней острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, SAA), IgD и IgA в крови, мевалоновой кислоты или мевалонового лактона в моче. Риск развития амилоидоза достаточно низкий – 3%, у 12% пациентов возможно развитие синдрома активации макрофагов [10].

TRAPS-синдром связан с мутацией в гене *TNFRSF1A*, мутантный рецептор фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) не способен достичь клеточной мембраны и остается в эндоплазматическом ретикулуме, происходит активация моноцитов и макрофагов и увеличивается продукция провоспалительных цитокинов. Проявляется заболевание периодическими эпизодами лихорадки длительностью 1–3 нед., болями в животе, ангулярными кожными высыпаниями, периорбитальным отеком,

конъюнктивитом, артритом. Фасцит – особенное проявление TRAPS-синдрома, характеризуется выраженными миалгиями без повышения активности креатинфосфокиназы (КФК), сопровождается болезненной эритемой [11].

CAPS-синдромы включают 3 формы, которые ранее считались самостоятельными заболеваниями, но на сегодняшний день рассматриваются как форма одного заболевания, различающегося по выраженности клинической симптоматики:

- семейный холодовой аутовоспалительный синдром/семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria – FCAS/FCU)
- синдром Макла – Уэлса (Muckle – Wells Syndrome – MWS)
- хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/хроническое младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease – CINCA/NOMID).

Основная причина – мутации в гене *NLRP3*, который кодирует семейство рецепторов, подобных нуклеотид-связывающему домену олигомеризации (NOD), содержащему пириновый домен. Основными проявлениями заболевания являются лихорадка, крапивница, артралгии/артриты, повышение острофазовых показателей, при этом четкой периодичности эпизодов может и не быть. Наиболее тяжелой формой заболевания считается CINCA/NOMID [12].

Для дифференциальной диагностики наследственных периодических лихорадок между собой проектом EUROFEVER разработаны диагностические критерии (табл. 2)².

Так как большинство лабораторных острофазовых показателей изменяются одинаково вне зависимости от нозологической единицы наследственных периодических лихорадок, то для точной диагностики необходимо проведение молекулярно-генетического исследования для выявления мутантного гена.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Терапия данной группы пациентов включает в себя препараты, направленные на профилактику приступов, и симптоматические средства для облегчения состояния ребенка во время лихорадочного эпизода. Первым препаратом, который показал свою эффективность у пациентов с ССЛ, был колхицин. На сегодняшний день он остается основным препаратом для профилактики развития приступов у этих пациентов в дозе 0,5–2 мг/сут. Также колхицин показал некоторую эффективность у пациентов с TRAPS-синдромом [13].

Препараты из группы глюкокортикостероидов (ГКС) могут применяться у пациентов с наследственными периодическими лихорадками, но ограничены в применении наличием большого количества побочных эффектов. У пациентов с ССЛ данные препараты используются при затяжной фебрильной миалгии в виде пероральной

² Проект Eurofever, диагностические критерии. Available at: https://www.printo.it/eurofever/periodic_fever.

● **Таблица 2.** Диагностические критерии наследственных периодических лихорадок
 ● **Table 2.** Diagnostic criteria for hereditary periodic fevers

Средиземноморская лихорадка (ССЛ)		Гипер-IgD-синдром / синдром дефицита мевалонкиназы (HIDS/MKD)		Периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS)		Криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS)	
Наличие	Балл	Наличие	Балл	Наличие	Балл	Наличие	Балл
- Эпизод < 2 дней - Боли в груди - Боли в животе - Этнос Вост. Средиземноморья - Этнос Сев. Средиземноморья	9 13 9 22 7	- Возраст начала < 2 лет - Афтозный стоматит - Генерализованная лимфоаденопатия - Спленомегалия - Болезненность л/у - Диарея (всегда/часто)	10 11 8 13 37 20	- Периорбитальный отек - Продолжительность эпизода > 6 дней - Мигрирующая сыпь - Миалгии - Семейные случаи	21 19 18 6 7	- Уртикарии - Нейросенсорная тугоухость - Конъюнктивит	25 25 10
Отсутствие		Отсутствие		Отсутствие		Отсутствие	
- Афтозный стоматит - Уртикарии - Шейная лимфоаденопатия - Продолжительность эпизодов > 6 дней - Пограничное значение	9 15 10 13 >60	- Боль в груди - Пограничное значение	11 >42	- Рвота - Афтозный стоматит - Пограничное значение	14 15 >43	- Фарингит - Абдоминальная боль - Пограничное значение	25 15 >52

терапии или рекомендовано внутривенное введение [14]. Глюкокортикоиды у пациентов с TRAPS-синдромом рекомендуются либо в виде краткосрочных курсов, либо в качестве поддерживающей терапии. Пациентам с HIDS/MKD и CAPS показаны краткосрочные высокие дозы ГКС для купирования приступов [15].

Наиболее современной группой препаратов являются генно-инженерные биологические препараты [16]. Блокаторы ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра, рилонцепт) являются основной группой с наилучшей эффективностью у данной группы пациентов. Блокаторы ИЛ-1 в настоящее время рекомендуются при ССЛ в случае резистентности к колхицину [14]. У пациентов с CAPS блокаторы ИЛ-1 являются первой линией терапии [16]. Блокаторы ФНО- α (этанерцепт) показали свою эффективность у пациентов с TRAPS-синдромом и при HIDS/MKD [17, 18]. В литературе также есть описание опыта применения блокаторов ИЛ-6 (тоцилизумаб) и JAK-ингибиторов [19, 20].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используются в качестве симптоматического лечения отдельно или в дополнение к базовой терапии. У некоторых пациентов с ССЛ с выраженными миалгиями и артралгиями и затяжной фебрильной миалгией НПВП показали свою эффективность [21]. Также отмечено, что пациенты с TRAPS, ассоциированными с мутациями R92Q, лучше отвечают на терапию комбинации колхицина и НПВП [13]. В педиатрической практике наиболее безопасным и эффективным

препаратом из группы НПВП является ибупрофен, который обладает жаропонижающим, противовоспалительным и обезболивающим действием. Ибупрофен форте имеет дозировку 40 мг/мл, время действия препарата составляет 8 ч, что позволяет давать препарат реже, но при этом облегчая состояние ребенка при эпизоде периодической лихорадки. Разрешен Ибупрофен форте детям с 1 года, для удобства применения в разных возрастных группах препарат выпускается в виде суспензии с клубничным или апельсиновым вкусом. Для детей младше 1 года (с 3 мес. до 4 лет) возможно использовать препарат Ибупрофен в дозировке 20 мг/мл, который также выпускается в форме суспензии с приятным клубничным или апельсиновым вкусом [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что пациенты с наследственными периодическими лихорадками имеют схожую клиническую картину, что порой затрудняет диагностику этих заболеваний между собой. Также эти заболевания могут проходить под маской инфекционной или острой хирургической патологии. При своевременно поставленном диагнозе и правильно подобранной терапии данные пациенты имеют благоприятный прогноз.

Поступила / Received 25.12.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 08.01.2024
 Принята в печать / Accepted 31.01.2024

Список литературы / References

- Захарова ИН, Османов ИМ, Творогова ТМ, Горайнова АН, Дмитриева ЮА, Воробьева АС, Коройд НВ. Длительная лихорадка у ребенка: в чем причина, как обследовать, лечить или не лечить? *Медицинский совет*. 2020;(10):151–162. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-151-162>. Zakharova IN, Osmanov IM, Tvorogova TM, Goryainova AN, Dmitrieva YuA, Vorobyeva AS, Koroid NV. Long-term fever in a child: what is the reason, how to examine, treat or not treat? *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(10):151–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-151-162>.
- Сомова ТМ. Аутовоспалительное заболевание – синдром гипериммуноглобулинемии D. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):141–145. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-141-145>. Somova TM. Autoinflammatory disease – syndrome of hyperimmunoglobulinemia D. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):141–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-141-145>.
- Салугина СО, Федоров ЕС, Агафонова ЕМ. Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):125–132. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-125-132>. Salugina SO, Fedorov ES, Agafonova EM. Monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults: what a rheumatologist should know. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):125–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-125-132>.

4. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(2):55–64. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-125-132>.
Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children. *Current Pediatrics*. 2014;13(2):55–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-125-132>.
5. Крутихина СБ, Горелов АВ, Яблокова ЕА, Тюрин ЕН, Мелешкина АВ, Чебышева СН, Савватеева ОА. Семейная средиземноморская лихорадка у детей: современные методы диагностики и подходы к терапии болевого абдоминального синдрома. *Вопросы детской диетологии*. 2021;19(2):76–82. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-2-76-82>.
Krutikhina SB, Gorelov AV, Yablokova EA, Tyurina EN, Meleshkina AV, Chebysheva SN, Savvateeva OA. Familial mediterranean fever in children: modern methods of diagnosis and approaches to the treatment of abdominal pain syndrome. *Pediatric Nutrition*. 2021;19(2):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-2-76-82>.
6. Lancieri M, Bustaffa M, Palmeri S, Prigione I, Penco F, Papa R et al. An Update on Familial Mediterranean Fever. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9584. <https://doi.org/10.3390/ijms24119584>.
7. Diaz A, Hu C, Kastner DL, Schaner P, Reginato AM, Richards N, Gumucio DL. Lipopolysaccharide-Induced Expression of Multiple Alternatively Spliced MEFV Transcripts in Human Synovial Fibroblasts: A Prominent Splice Isoform Lacks the C-Terminal Domain That Is Highly Mutated in Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3679–3689. <https://doi.org/10.1002/art.20600>.
8. Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and Management of Familial Mediterranean Fever: Integrating Medical Genetics in a Dedicated Interdisciplinary Clinic. *Genet Med*. 2011;13(3):263–269. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31820e27b1>.
9. Di Donato G, d'Angelo DM, Breda L, Chiarelli F. Monogenic Autoinflammatory Diseases: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6360. <https://doi.org/10.3390/ijms22126360>.
10. Zhang S. Natural history of mevalonate kinase deficiency: a literature review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0091-7>.
11. Федоров ЕС, Салугина СО, Соболева МК. Семейный случай TRAPS-синдрома в российской популяции. *Современная ревматология*. 2015;9(1):60–65. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-60-65>.
Fedorov ES, Salugina SO, Soboleva MK. A familial case of TRAPS in a Russian population. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2015;9(1):60–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-60-65>.
12. Shu Z, Zhang Y, Han T, Li Y, Piao Y, Sun F et al. The genetic and clinical characteristics and effects of Canakinumab on cryopyrin-associated periodic syndrome: a large pediatric cohort study from China. *Front Immunol*. 2023;14:1267933. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1267933>.
13. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the eurofever registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678–685. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201268>.
14. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G et al. EULAR recommendations for the management of familial mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644–651. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208690>.
15. Stahl S, Graslund T, Eriksson Karlstrom A, Frejd FY, Nygren PA, Lofblom J. Affibody molecules in biotechnological and medical applications. *Trends Biotechnol*. 2017;35(8):691–712. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.04.007>.
16. Kullenberg T, Lofqvist M, Leinonen M, Goldbach-Mansky R, Olivecrona H. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(8):1499–1506. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew208>.
17. Ozen S, Kuemmerle-Deschner JB, Cimaz R, Livneh A, Quartier P, Kone-Paut I et al. International retrospective chart review of treatment patterns in severe FMF, TRAPS and MKD/HIDS. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(4):578–586. <https://doi.org/10.1002/acr.23120>.
18. Nedjai B, Quillinan N, Coughlan RJ, Church L, McDermott MF, Hitman GA et al. Lessons from anti-TNF biologics: infliximab failure in a TRAPS family with the T50M mutation in TNFRSF1A. *Adv Exp Med Biol*. 2011;691:409–419. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6612-4_43.
19. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*. 2018;128(7):3041–3052. <https://doi.org/10.1172/JCI98814>.
20. Shendi HM, Devlin LA, Edgar JD. Interleukin 6 blockade for hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(2):103–105. <https://doi.org/10.1097/O1.RHU.0000442576.41537.de>.
21. Kaplan E, Mukamel M, Barash J, Brik R, Padeh S, Berkun Y et al. Protracted febrile myalgia in children and young adults with familial mediterranean fever: analysis of 15 patients and suggested criteria for working diagnosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(4):114–117. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17949564>.
22. Морозова ТЕ, Андрущишина ТБ, Антипова ЕК. Ибупрофен: безопасность и эффективность применения в широкой клинической практике. *Терапевтический архив*. 2013;85(3):118–124. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2013/3/030040-36602013322>.
Morozova TE, Andrushchishina TB, Antipova EK. Ibuprofen: safety and efficiency of its use in wide clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;85(3):118–124. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2013/3/030040-36602013322>.

Информация об авторах:

Крутихина Светлана Борисовна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; svetulkakru@gmail.com

Кудряшова Мария Алексеевна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; xvosel@yandex.ru

Information about the authors:

Svetlana B. Krutikhina, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Pediatric Diseases of the N.F. Filatov Clinical Institute of Child Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; svetulkakru@gmail.com

Mariya A. Kudryashova, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Pediatric Diseases of the N.F. Filatov Clinical Institute of Child Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; xvosel@yandex.ru