

# Наследственные периодические лихорадки у детей

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

М.А. Кудряшова, <https://orcid.org/0000-0001-7275-4344>, [xvosel@yandex.ru](mailto: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 ИЛ1 $\beta$  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 используемые в педиатрической практике (колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен), глюкокортикостероиды), так и «новые» генно-инженерные биологические препараты (блокаторы интерлейкинов, фактора некроза опухоли 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<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7516-5756>, [svetulkakru@gmail.com](mailto:svetulkakru@gmail.com)

Mariya A. Kudryashova, <https://orcid.org/0000-0001-7275-4344>, [xvosel@yandex.ru](mailto: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 IL1 $\beta$  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. *Meditinskii 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- $\alpha$  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- $\alpha$ -терапией).

Современная классификация АВЗ включает широкий спектр нозологий и постоянно пополняется (табл. 1)<sup>1</sup> [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 (инфламмосомы), не соответствующего реальным угрозам организму, что в дальнейшем приводит к переходу неактивной формы ИЛ1 $\beta$  в его активную форму. ИЛ1 $\beta$  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].

<sup>1</sup> 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 инфламмосом)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Семейная средиземноморская лихорадка</li><li>• Синдром гипер-IgD (HIDS или MKD – дефицит мевалонкиназы)</li><li>• CAPS (криопирин-ассоциированные периодические синдромы)</li><li>• TRAPS (периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО-<math>\alpha</math>)</li><li>• Дефицит естественных антагонистов рецепторов (DIRA-рецепторов ИЛ-1; DITRA-рецепторов ИЛ-36)</li></ul>
Пиогенные заболевания кожи и костей (возможное участие инфламмосом и других механизмов)	<ul style="list-style-type: none"><li>• ХРМО (хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит)</li><li>• Синдром SAPHO (синовит + акне + пустулез + гиперостоз и остит)</li><li>• Синдром PAPA (пиогенный артрит + гангренозная пиодермия + кистозное акне)</li></ul>
Гранулематозные заболевания (нарушение активации NF $\kappa$ B и передачи сигналов посредством ИЛ-10)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Болезнь Крона с ранним началом заболевания</li><li>• Синдром Блау/саркоидоз с ранним началом заболевания (детский гранулематозный артрит)</li></ul>
Идиопатические синдромы + иные нозологические единицы (неясный патогенез, возможно участие инфламмосом)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Синдром PFAPA (периодическая лихорадка, фарингит, лимфаденопатия, афты)</li><li>• Синдром Шницлер</li><li>• Болезнь Стилла (системный ювенильный идиопатический артрит)</li><li>• Моногенные формы васкулита (DADA2, STING-ассоциированный васкулит с началом в младенчестве (SAVI))</li></ul>