

Friis T, Nielsen S. Pulmonary function and autoantibodies in a long-term follow-up of juvenile dermatomyositis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53 (4): 644–649.

48. Ravelli A, Trail L, Ferrari C, Ruperto N, Pistorio A, Pilkington C. Longterm outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62 (1): 63–72.

49. Schwartz T, Diederichsen LP, Lundberg IE, Sjaastad I, Sanner H. Cardiac involvement in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *RMD Open*. 2016; 2 (2): e000291.

50. Huber AM, Mamyrova G, Lachenbruch PA, Lee JA, Katz JD, Targoff IN. Early illness features associated with mortality in the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66 (5): 732–740.

51. Na SJ, Kim SM, Sunwoo IN, Choi YC. Clinical characteristics and outcomes of juvenile and adult dermatomyositis. *J. Korean Med. Sci. [Case Reports]*. 2009; 24 (4): 715–721.

52. Schwartz T, Sanner H, Gjesdal O, Flato B, Sjaastad I. In juvenile dermatomyositis, cardiac systolic dysfunction is present after long-term follow-up and is predicted by sustained early skin activity. *Ann. Rheum. Dis.* 2014 Oct; 73 (10): 1805–1810.

53. Cantez Gross GJ, MacLusky I, Feldman BM. Cardiac findings in children with juvenile Dermatomyositis at disease presentation. *Pediatr. Rheumatol. Online*. 2017; 15 (1): 54.

54. Spencer CH, Hanson V, Singsen BH, Bernstein BH, Kornreich HK, King KK. Course of treated juvenile dermatomyositis. *J. Pediatr.* 1984; 105 (3): 399–408.

55. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N. Engl. J. Med.* 1975; 292 (7): 344–347.

56. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N. Engl. J. Med.* 1975; 292 (8): 403–407.

57. Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H, Sato T, Kiuchi T, Ohashi Y. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J. Rheumatol.* 1995; 22 (4): 668–674.

58. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, Werth VF, Pilkington C, de Visser M, Alfredsson L, Amato AA, Barohn RJ, Liang MH, Singh JA, Aggarwal R, Arnardottir S, Chinoy H, Cooper RG, Danko K, Dimachkie MM, Feldman BM, Garcia-De La Torre I, Gordon P, Hayashi T, Katz JD, Kohsaka H, Lachenbruch PA, Lang BA, Li Y, Oddis CV, Olesinska M, Reed AM, Rutkowska-Sak L, Sanner H, Selva-O'Callaghan A, Song YW, Vencovsky J, Ytterberg SR, Miller FW, Rider LG and the International Myositis Classification Criteria Project Consortium, the Euromyositis Register, and the Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (UK and Ireland). *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (12): 2271–2282.

59. Crum-Cianflone NF. Bacterial, Fungal, Parasitic, and Viral myositis. *Clinical Microbiology Reviews.* 2008; 21 (3): 473–494.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-227-234  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-227-234>

А.Л. Козлова, В.И. Бурлаков, А.Ю. Щербина

## АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, РФ



В данном обзоре, посвященном аутовоспалительным заболеваниям, изложены основные сведения о механизмах развития, генетических аспектах, а также клиничко-лабораторные данные и терапевтические подходы к лечению различных групп аутовоспалительных заболеваний: инфламмасоматии, интерферонопатии I типа, релопатии, мультифакториальных заболеваний и других немногочисленных групп из ряда аутовоспалительных заболеваний.

**Ключевые слова:** аутовоспалительные заболевания, дети, инфламмасома, интерфероны, терапия.

**Цит.:** А.Л. Козлова, В.И. Бурлаков, А.Ю. Щербина. Аутовоспалительные заболевания. *Педиатрия.* 2019; 98 (3): 227–234.

A.L. Kozlova, V.I. Burlakov, A.Yu. Shcherbina

## AUTOINFLAMMATORY DISEASES

National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

### Контактная информация:

Козлова Анна Леонидовна – к.м.н., научный сотрудник отдела оптимизации иммунодефицитов, врач отделения иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева» МЗ РФ

Адрес: Россия, 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1

Тел.: (495) 287-65-70, доб. 6227,

E-mail: annamax-99@mail.ru

Статья поступила 29.04.19, принята к печати 20.05.19.

### Contact Information:

Kozlova Anna Leonidovna – Ph.D., researcher of Immunodeficiency Optimization Department, doctor of Immunology Department, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev

Address: Russia, 117997, Moscow, SPS-7, Samory Mashela str., 1

Tel.: (495) 287-65-70, ext. 6227,

E-mail: annamax-99@mail.ru

Received on Apr. 29, 2019,

submitted for publication on May 20, 2019.

This review on autoinflammatory diseases contents main information about mechanisms of development, genetic aspects, clinical and laboratory data and therapeutic approaches to treatment of various groups of autoinflammatory diseases: inflammasmapathy, type I interferonopathy, relapathy, multifactorial diseases and other small number of groups of auto-inflammatory diseases.

**Keywords:** auto-inflammatory diseases, children, inflammasome, interferons, therapy.

**Quote:** A.L. Kozlova, V.I. Burlakov, A.Yu. Shcherbina. Autoinflammatory diseases. *Pediatrics*. 2019; 98 (3): 227–234.

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) – это гетерогенная группа редких, в основном генетически детерминированных, заболеваний, обусловленных дисрегуляцией врожденного звена иммунитета, проявляющихся лихорадкой, признаками системного воспаления [1–3]. Тяжелые формы заболевания, как правило, манифестируют в младенчестве, более легкие формы могут дебютировать во взрослом возрасте [3].

Определение «аутовоспаление» появилось в 1999 г. благодаря Дену Кастнеру, что стало стартом для активного развития этого направления медицинской науки [1, 4]. Официально принятой классификации АВЗ в настоящее время не существует. Наиболее удобный вариант классификации АВЗ, на наш взгляд, представлен в таблице.

АВЗ разделены на две большие группы: моногенные, в основе которых лежит молекулярно-генетический дефект, и мультифакториальные формы, которые проявляются совокупностью определенных клинических и лабораторных признаков [5–7]. Моногенные АВЗ в свою очередь делятся на инфламмасоматии, в основе которых лежит дефект инфламмосомы и ее регуляторных элементов; интерферонопатии I типа, обусловленные нарушением индукции, передачи и разрешения интерферон-опосредованного иммунного ответа I типа; релопатии связаны с дефектом NF-κB/Rel пути и другие моногенные группы АВЗ [3, 5–8].

### Моногенные АВЗ

**Инфламмасоматии.** Инфламмосома представляет собой внутриклеточный цитоплазматический белковый комплекс, в состав которого входит цитозольный сенсор – рецептор врожденного иммунитета [9]. Наиболее подробно изучен механизм работы NLRP3-зависимой инфламмосомы. Роль цитоплазматического сенсора выполняет белок NLRP3 – криопирин. Криопирин присутствует в цитоплазме в аутоингибированной форме, поддерживаемой LRR-доменом. Активация инфламмосомы происходит при поступлении к криопирину активирующего сигнала, что переводит NLRP3 из аутоингибированной формы в активную. При нарушении функционирования комплекса инфламмосомы в результате ее молекулярного дефекта происходит избыточное образование ИЛ1β, что приводит к развитию клинических проявлений аутовоспалительного синдрома [10].

**Криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS, Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome)**

Мутация в гене *NLRP3* вызывает CAPS в одной из 3 форм: наиболее легкая – семейная холодная крапивница (FCAS, Familial Cold Autoinflammatory Syndrome), среднетяжелая форма – синдром Макл–Веллс (MWS, Muckle–Wells syndrome) и наиболее тяжелая форма – младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (CINCA/NOMID, Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous and Arthritis/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) [11]. В клинической картине всех типов CAPS характерно наличие уртикарной сыпи и эпизодов лихорадки, однако выраженность симптомов зависит от формы заболевания. При FCAS лихорадка может быть не выражена, клинические признаки реализуются зачастую после воздействия холода и проявляются в виде конъюнктивита, сыпи и артралгий [12]. Для MWS характерно наличие периодических эпизодов лихорадки, уртикарной сыпи, артралгии, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии [1, 13, 14]. Для самой тяжелой формы синдрома CINCA/NOMID характерна крайняя выраженность всех вышеописанных симптомов, лихорадка и высыпания носят постоянный характер. Также характерны поражение ЦНС с развитием менингоэнцефалита, гидроцефалии, поражение глаз в виде увеита и васкулита на глазном дне. Для этих больных характерно раннее развитие амилоидоза внутренних органов, в первую очередь почек, с развитием прогрессирующей полиорганной недостаточности [1, 14, 15].

Для всех форм CAPS характерными являются нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ, СРБ, сывороточного амилоида А. Для MWS и CINCA/NOMID характерно наличие нейтрофильного цитоза в ликворе [15].

**Пирин-ассоциированные аутовоспалительные синдромы**

Наиболее хорошо изученным и давно известным заболеванием из группы АВЗ является семейная средиземноморская лихорадка (FMF, Familial Mediterranean fever), развитие которой связано с наличием мутаций в гене *MEFV*, кодирующем пирин, имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Для FMF характерно наличие периодических атак, сопровождающихся лихорадкой, артралгиями, миалгиями, также характерно наличие серозитов, чем обусловлены жалобы пациентов на боли в груди и абдоминальные боли [1, 16, 17].

Для другого заболевания пирин-ассоциированного аутовоспалительного синдрома с нейтрофильным дерматозом (PAAND, Pyrin-Associated Autoinflammation with Neutrophilic Dermatitis)

## Классификация АВЗ

Моногенные АВЗ				Мультифакториальные АВЗ
Инфламмосоматии	Интерферонопатии I типа	Релопатии	Другие	
Семейная средиземноморская лихорадка (FMF)	Синдром Айкарди-Гутьерес (AGS)	Отупления	Синдром DIRA	PFAPA
Криопиринопатии (CAPS)	Протеосом-ассоциированный синдром (PRAAS)	Синдром гаплонедостаточности белка A20 (HA20)	Синдром DITRA	Хронический небактериальный остеомиелит (CNO)
Синдром дефицита мевалонаткиназы (MKD)	Синдром SAVI	Синдром LUBAC	Синдром DADA2	Синдром Бехчета
TNF-ассоциированный периодический синдром (TRAPS)	Синдром COPA	Синдром CAMPS	Синдром Majeed	Синдром SAPHO
PSTPIP1-ассоциированный синдром (PAID)	Спондилохондродисплазия (SPENCD)	SHARPIN	Cherubism	Подагра
NLRP1-ассоциированный синдром (NAIAD)	ISG15 дефицит	HOIP, HOIL-1	NLRC4/MAS	Синдром Стилла

характерен аутомно-доминантный тип наследования. В клинической картине отмечаются нейтрофильный дерматоз с образованием обширных кожных дефектов, периодическая лихорадка, артралгия, миалгия и миозит [18].

*Синдром дефицита мевалонаткиназы (MKD, Mevalonate Kinase Deficiency)*

Мевалонаткиназа напрямую не участвует в формировании системного воспаления и иммунного ответа. Она является ферментом в метаболической цепи синтеза холестерина, но нарушения в работе фермента приводят к снижению внутриклеточной концентрации изопреноидов, регулирующих активность пириновой инфламмосомы [19].

MKD имеет 2 формы: синдром гипериммуноглобулинемии D (HIDS, hyperimmunoglobulinemia D syndrome) и более тяжелую форму – мевалоновая ацидурия. Развитие синдрома обусловлено мутациями в гене *MVK*, кодирующем мевалонаткиназу, наследуется по аутомно-рецессивному типу. Для данного заболевания характерны периодические лихорадки, сыпь, энтероколит, афтозный стоматит, лимфопролиферация. Во время приступа в крови отмечаются лейкоцитоз, повышение СОЭ, СРБ, сывороточного амилоида А. Для тяжелой формы заболевания характерно повышение мевалоновой кислоты в моче во время приступа [20].

*TNF-ассоциированный периодический синдром (TRAPS, tumor necrosis factor receptor 1 associated periodic syndrome)*

Заболевание развивается в результате мутации в гене рецептора ФНО $\alpha$  – *TNFRSF1A*, наследуется по аутомно-доминантному типу. Мутантный рецептор накапливается внутри клетки и это приводит к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов вследствие активации синтеза активных радикалов кислорода и/или непосредственной активации инфламмосомы [20, 21].

Для TRAPS характерны периодические лихорадки, сыпь, артрит/артралгии, боли в мышцах, периорбитальные отеки. Во время приступа в крови отмечаются лейкоцитоз, повышение СОЭ, СРБ, сывороточного амилоида А [1, 21, 22].

*NLRP1-ассоциированный аутовоспалительный синдром с артритом и дискератозом (NAIAD, NLRP1-associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis)*

NAIAD – это заболевание, обусловленное мутацией в гене *NLRP1*, наследуемое по аутомно-доминантному типу [23, 24]. Для данного синдрома характерно наличие дискератоза, алопеции, помутнение роговицы, а также умеренная системная воспалительная активность в виде нерегулярных эпизодов лихорадок и артрита [25].

*Лечение инфламмосоматий.* Для FMF препаратом первой линии является колхицин, в случае резистентности показана терапия ингибитором ИЛ1 [26–28]. Пациентам с MKD и CAPS (MWS, CINCA/NOMID) необходима терапия ингибитором ИЛ1 [26, 29]. Для пациентов с TRAPS возможно применение ингибитора рецептора ФНО $\alpha$  – этанерцепт, в случае неэффективности – применение ингибитора ИЛ1, также существуют сообщения об эффективности моноклонального антитела к рецептору ИЛ6 [30–32].

Терапия других инфламмосоматий может варьировать в зависимости от течения заболевания и цитокинового профиля [33, 34].

### Интерферонопатии I типа

Интерфероны (IFN) — белковые факторы противовирусной защиты, участвующие также

в регуляции иммунных процессов. В настоящий момент выделяют IFN I, II, III типов в соответствии со способностью взаимодействовать с тремя типами рецепторов. Главная роль в противовирусной защите организма принадлежит IFN I типа (IFN $\alpha$  и IFN $\beta$ ) [35]. Для синтеза IFN в организме необходима активация клеток. В распознании участков чужеродных нуклеиновых кислот вирусов принимают участие Toll-подобные рецепторы (TLR) и RIG-подобные рецепторы (RLR) — RIG-1 и MDA5, а также cGas (циклическая GMP-AMP синтаза) [36]. Основные индукторы синтеза IFN I типа — двуспиральная и односпиральная РНК вирусов, а также бактериальная ДНК [37]. Моногенные интерфернопатии I типа делятся на следующие подгруппы [38–44]:

*синдром Айкарди–Гутьерес (AGS, Aicardi-Goutieres syndrome)* — это полигенное заболевание и в настоящий момент известно о 7 генах (*TREX1, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASEH2A, SANHD, ADAR, IFIH1*), мутации в которых приводят к развитию данной патологии, соответственно выделяют 7 типов заболевания. AGS чаще всего наследуется по аутосомно-рецессивному типу; в некоторых случаях заболевание может наследоваться по аутосомно-доминантному варианту [45–47]. Для AGS характерны энцефалопатия, мышечная дистония, кальцификация базальных ганглиев в веществе головного мозга, лихорадка, повышение острофазовых маркеров крови, цитопения, повышение уровня IFN $\alpha$  в спинно-мозговой жидкости [44–47];

*синдром Синглтон–Мертена (SMS, Singleton–Merten syndrome)* — это редкое аутосомно-доминантное заболевание, в основе которого лежит мутация в генах *IFIH1, DDX58* [48]. В клинической картине характерны кардиоваскулярные заболевания с кальцификацией аорты, остеопоретические проявления, зубные и скелетные аномалии, псориазическое поражение кожи [44–48];

*протеосом-ассоциированные синдромы (PRAAS, proteasome-associated autoinflammatory syndrome)* — при PRAAS наблюдается нарушение функции системы «протеасома–иммунопротеасома», продукты деградации белков накапливаются в клетке и дополнительно помечаются убиквитином. Накопление полиубиквитинированных белков усугубляет клеточный стресс и способствует продукции IFN I типа [37, 49–54]. Для PRAAS характерны эритематозное поражение кожи, панникулит, липодистрофия, артриты, миалгия, гепатомегалия, спленомегалия, кальцификация базальных ганглиев в веществе головного мозга, лихорадка, повышение острофазовых маркеров крови [44, 49–51];

*синдром SAVI (STING-Associated Vasculopathy with onset in Infancy)* — аутосомно-доминантное заболевание с мутацией в гене *TMEM173*, кодирующем стимулятор генов *IFN (STING – stimulator of interferon genes)*, что при-

водит к аномальному усилению активности белка [55–61]. Для SAVI характерны васкулопатия с формированием гангрены, некрозов, эритематозная сыпь, интерстициальная болезнь легких, артралгия, лихорадка [55–65].

#### *Лечение интерфернопатии I типа*

В настоящее время лечение интерфернопатий I типа ингибитором JAK киназы является наиболее эффективным видом терапии, что подтверждено международным клиническим исследованием и многочисленными публикациями [66–73].

#### **Релопатии**

Путь NF- $\kappa$ B, инициируемый при контакте лиганда с TNFR1, играет ключевую роль в инициации воспалительного процесса, так как способствует избыточной продукции основных провоспалительных цитокинов (ИЛ1, ИЛ6, ФНО) [3, 6].

*Синдром гаплонедостаточности белка A20 (HA20)* — аутосомно-доминантное заболевание с мутацией в гене *TNFAIP3*. Для HA20 характерны рецидивирующий стоматит, язвы гениталий; кожный и суставной синдром, колит, лихорадка, повышение острофазовых белков крови, положительный титр аутоантител [74].

Лучший терапевтический эффект получен на фоне антицитокиновой терапии ингибиторами ФНО, ИЛ6, ИЛ1. Известен случай успешной терапии с помощью трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [75, 76].

*Отулинопения/ORAS (OTULIN-related autoinflammatory syndrome)*. Заболевание обусловлено мутацией в гене *OTULIN*, который кодирует деубиквитиназу [6]. Это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся выраженными системными воспалительными проявлениями в виде лихорадки, суставного, кожного, диарейного синдрома, а также с повышением острофазовых белков крови, гипергаммаглобулинемией и в некоторых случаях положительным титром аутоантител. Наиболее эффективна терапия ингибитором ФНО [76].

#### **Другие АВЗ**

*Дефицит ADA2 (DADA2)* является аутосомно-рецессивным заболеванием, причина которого связана с мутацией гена *CECR1*. Патогенез заключается в смещении баланса макрофагов в сторону провоспалительной поляризации M1, ведущей к нарушению эндотелия [6]. Различают три формы клинических проявлений: сосудистая, гематологическая и иммунодефицит [73, 74]. Сосудистый фенотип заключается в васкулите, лихорадке, неврологических, кожных проявлениях, а также инсультах. Анти-ФНО терапия является терапией выбора для пациентов с сосудистым фенотипом DADA2 [78, 79]. Иммунологические проявления DADA2 имеют гуморальный тип и напоминают общую переменную иммунную недостаточность (ОВИН). Лечение основано на внутривенном

введении иммуноглобулина в случае рецидивирующих инфекций [80, 81]. Гематологические проявления DADA2 являются третьим основным проявлением заболевания. Часто встречаются цитопении, особенно анемия и лейкопения [82, 83]. Единственным эффективным видом лечения гематологического варианта DADA2 является ТГСК [79, 84].

### Мультифакториальные АВЗ

**Синдром Маршалла (PFAPA – Periodic Fever with Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis).** Клинические проявления синдрома PFAPA заключаются в периодических лихорадках с симптомами поражения верхних отделов респираторного тракта, с началом заболевания в раннем возрасте. В гемограмме часто отмечаются лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, повышение СОЭ [85]. Для купирования приступа применяются глюкокортикостероиды (ГКС), а радикальным способом лечения является тонзиллэктомия [86–88].

**Хронический небактериальный остеомиелит (CNO, chronic nonbacterial osteomyelitis)** характеризуется рецидивирующими очагами костной деструкции, чаще в метафизах длинных трубчатых костей. Патогенез связан с недостаточностью выработки ИЛ10, нарушением цитокинового баланса, гиперпродукцией ФНО, ИЛ6 [89]. Патоморфологическая картина CNO характеризуется изменениями, укладывающимися в картину неспецифического воспаления. Лечение

CNO включает в себя нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ГКС, сульфасалазин, метотрексат, ингибиторы ФНО и бисфосфонаты [89–93].

### Заключение

АВЗ являются новым направлением развития современной медицины. Настоящие достижения позволяют верифицировать диагнозы, открывать новые горизонты патогенеза и подбирать соответствующую таргетную терапию с достижением состояния ремиссии. То, что не так давно носило название лихорадка неясного генеза, атипичное заболевание соединительной ткани, недифференцированное воспалительное заболевание кишечника и другие размытые диагнозы, приобретает определенное очертание, соответствующий прогноз и возможность планирования своего будущего и будущего своей семьи. Диагностика, а также лечение пациентов с АВЗ должно носить комплексный подход, что и является мультидисциплинарной задачей большого числа специалистов: педиатра, ревматолога, иммунолога, невролога, ортопеда, ЛОР-врача, офтальмолога, генетика, реабилитолога и врачей многих других специальностей.

**Финансирование и конфликт интересов:** отсутствуют.

Kozlova A.L.  0000-0002-2869-6535

Burlakov V.I.  0000-0003-1267-9957

Shcherbina A.Yu.  0000-0002-3113-4939

### Литература

1. Козлова А.Л., Барабанова О.В., Калинина М.П., Щербина А.Ю. Аутовоспалительные синдромы в педиатрии (обзор литературы и собственные клинические наблюдения). Доктор.ру. 2015; 10 (111): 38–45.
2. Манукян Г.В. Аутовоспаление и NLRP3-инфлам-масома. Успехи современной биологии. 2015; 1: 64–73.
3. Martinez-Quiles N, Goldbach-Mansky R. Updates on autoinflammatory diseases. Curr. Opin. Immunol. 2018 Dec; 55: 97–105.
4. Gattorno M. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (2): 55–64.
5. Havnaer A, Han G. Autoinflammatory Disorders: A Review and Update on Pathogenesis and Treatment. American Journal of Clinical Dermatology. 2019 Apr 17.
6. Georjin-Lavialle S, Fayand A, Rodrigues F, Bachmeyer C, Savey L, Grateau G. Autoinflammatory diseases: State of the art. Presse Med. 2019; 48: 1–24.
7. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Annals of the Rheumatic Diseases. 2019 Apr 24.
8. Moghaddas F, Seth L. Monogenic autoinflammatory diseases: Cytokinopathies. Cytokine. 2015; 74 (2): 237–246.
9. Sönmez HE, Özen S. A clinical update on inflammasomopathies. International Immunology. 2017; 29 (9): 393–400.
10. Aksentijevich I, Nowak M, Mallea M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR, Stein L, Russo R, Goldsmith D, Dent P, Rosenberg HF, Austin F, Remmers EF, Balow JE Jr, Rosenzweig S, Komarow H, Shoham NG, Wood G, Jones J, Mangra N, Carrero H, Adams BS, Moore TL, Schikler K, Hoffman H, Lovell DJ, Lipnick R, Barron K, O'Shea JJ, Kastner DL, Goldbach-Mansky R. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. Arthritis Rheum. 2002; 46: 3340–3348.
11. Miyamae T. Cryopyrin-associated periodic syndromes: diagnosis and management. Paediatr. Drugs. 2012; 14: 109.
12. Hull KM, Shoham N, Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. Curr. Opin. Rheumatol. 2003; 15: 61.
13. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Nat. Genet. 2001; 29: 301.
14. Козлова А.Л., Першин Б.С., Варламова Т.В., Щербина А.Ю. Опыт диагностики и лечения больных с криопиринассоциированным периодическим синдромом. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (2): 292–298.
15. Huttenlocher A, Frieden IJ, Emery H. Neonatal onset multisystem inflammatory disease. J. Rheumatol. 1995; 22: 1171.
16. Hanne Van Gorp, Pedro H. V. Saavedra, Nathalia M. de Vasconcelos, Nina Van Opendbosch, Lieselotte Vande Walle, Magdalena Matusiak, Giusi Prencipe, Antonella Insalaco, Filip Van Hauwermeiren, Dieter Demon, Delfien J. Bogaert, Melissa Dullaers, Elfride De Baere, Tino Hochepeid, Joke Dehoorne, Karim Y. Vermaelen, Filomeen Haerynck, Fabrizio De Benedetti, Mohamed Lamkanf. Familial Mediterranean fever mutations lift the obligatory requirement for microtubules in pyrin inflammasome activation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States. 2016; 113 (50): 14384–14389.
17. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. J. Inflamm. Res. 2016; 9: 13.
18. Masters SL, Lagou V, Jéru I, Baker PJ, Van Eyck L, Parry DA, Lawless D, De Nardo D, Garcia-Perez JE, Dagley LF, Holley CL, Dooley J, Moghaddas F, Pasciuto E, Jeandel PY, Scot R, Lyras D, Webb AI, Nicholson SE, De Somer L, van Nieuwenhove E, Ruuth-Praz J, Copin B, Cochet E, Medlej-Hashim M, Megarbane A, Schroder K, Savic S, Goris A, Amselem S, Wouters C, Liston A. Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. Science Translational Medicine. 2016; 8 (332): 332ra45.
19. Seabra MC. Membrane association and targeting of

prenylated Ras like GTPases. *Cell Signal.* 1998; 10 (3): 167–172.

20. Козлова А.Л., Варламова Т.В., Зимин С.Б., Новичкова Г.А., Щербина А.Ю. Опыт ведения больных с гипер-IgD-синдромом (синдромом дефицита мевалонаткиназы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2016; 15 (1): 46–53.

21. Козлова А.Л., Щербина А.Ю. Сложности диагностики и терапии периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2014; 13 (3): 57–60.

22. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, Frenkel J, Anton J, Kone-Paut I, Cattalini M, Bader-Meunier B, Insalaco A, Hentgen V, Merino R, Modesto C, Toplak N, Berendes R, Ozen S, Cimaz R, Jansson A, Brogan PA, Hawkins PN, Ruperto N, Martini A, Woo P, Gattorno M; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), the EUROTRAPS and the Eurofever Project.. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2013; doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184.

23. Zhong FL, Mamai O, Sborgi L, Boussofara L, Hopkins R, Robinson K, Szevevényi I, Takeichi T, Balaji R, Lau A, Tye H, Roy K, Bonnard C, Ahl PJ, Jones LA, Baker PJ, Lacina L, Otsuka A, Fournie PR, Malecaze F, Lane EB, Akiyama M, Kabashima K, Connolly JE, Masters SL, Soler VJ, Omar SS, McGrath JA, Nedelcu R, Gribaa M, Denguezli M, Saad A, Hiller S, Reversade B. Germline NLRP1 Mutations Cause Skin Inflammatory and Cancer Susceptibility Syndromes via Inflammasome Activation. *Cell.* 2016; 167 (1): 187–202.

24. Soler VJ, Tran-Viet KN, Galiacy SD, Limviphuvadh V, Klemm TP, St Germain E, Fournié PR, Guillaud C, Maurer-Stroh S, Hawthorne F, Suarez C, Kantelip B, Afshari NA, Creveaux I, Luo X, Meng W, Calvas P, Cassagne M, Arné JL, Rozen SG, Malecaze F, Young TL. Whole exome sequencing identifies a mutation for a novel form of corneal intraepithelial dyskeratosis. *J. Med. Genet.* 2013 Apr; 50 (4): 246–254.

25. Grandemange S, Sanchez E, Louis-Plence P, Tran Mau-Them F, Bessis D, Coubes C, Frouin E, Seyger M, Girard M, Puechberty J, Costes V, Rodière M, Carbasse A, Jeziorski E, Portales P, Sarabay G, Mondain M, Jorgensen C, Apparailly F, Hoppenreijts E, Touitou I, Geneviève D. A new autoinflammatory and autoimmune syndrome associated with NLRP1 mutations: NAIAD (NLRP1-associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis). *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2017 Jul; 76 (7): 1191–1198.

26. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Kone-Paut I, Cantarini L, Insalaco A, Neven B, Hofer M, Rigante D, Al-Mayouf S, Touitou I, Gallizzi R, Papadopoulou-Alataki E, Martino S, Kuemmerle-Deschner J, Obici L, Igaru N, Simon A, Nielsen S, Martini A, Ruperto N, Gattorno M, Frenkel J; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2013; 72 (5): 678–685.

27. Adem Polat, Cengizhan Acikel, Betül Sozeri, Ismail Dursun, Özgür Kasapçopur, Nesrin Gulez, Dogan Simsek, Mehmet Saldır, İpek Dokurel, Hakan Poyrazoglu, Sevcan Bakkaloglu, Ali Delibas, Zelal Ekinici, Nuray A. Ayaz, Yasar Kandur, Harun Peru, Yasemin G. Kurt, Safiye R. Polat, Erbil Unsal, Balahan Makay, Faysal Gok, Seza Ozen, Erkan Demirkaya, the FMF Arthritis Vasculitis and Orphan Disease Research in Pediatric Rheumatology (FAVOR). Comparison of the efficacy of once- and twice-daily colchicine dosage in pediatric patients with familial Mediterranean fever – a randomized controlled noninferiority trial. *Arthritis Res. Ther.* 2016; 18: 85.

28. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front. Immunol.* 2017; 8: 253.

29. Leslie A Favier, Grant S Shulert. Mevalonate kinase deficiency: current perspectives. *Appl. Clin. Genet.* 2016; 9: 101–110.

30. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, Singh H, He DY, Muenz LR, Ward MM, Yarboro CH, Kastner DL, Siegel RM, Hull KM. Efficacy of Etanercept in the Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS). *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (3): 10.1002/art.33416.

31. Adriana A. Jesus, Raphaela Goldbach-Mansky. IL-1 Blockade in Autoinflammatory Syndromes. *Annu. Rev. Med.* 2014; 65: 223–244.

32. Nessrine Akasbi, Muhammad S. Soyfoo. Successful treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with tocilizumab: A case report. *Eur. J. Rheumatol.* 2015; 2 (1): 35–36.

33. Elisabeth J Smith, Florence Allantaz, Lynda Bennett, Dongping Zhang, Xiaochong Gao, Geryl Wood, Daniel L Kastner, Marilynn Punaro, Ivona Aksentijevich, Virginia Pascual, Carol A Wise. Clinical, Molecular, and Genetic Characteristics of PAPA Syndrome: A Review. *Curr. Genomics.* 2010; 11 (7): 519–527.

34. Dinarello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 Binding Protein. *Front. Immunol.* 2013; 4: 289.

35. Хаитов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учебное пособие. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2014: 280.

36. Kato H, Oh SW, Fujita T. RIG-I-Like Receptors and Type I Interferonopathies. *J. Interferon Cytokine Res.* 2017; 37 (5): 207–213.

37. Ярулин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

38. Bienias M, Brück N, Griep C, Wolf C, Kretschmer S, Kind B, Tüngler V, Berner R, Lee-Kirsch MA. Therapeutic Approaches to Type I Interferonopathies. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2018; 20 (6): 32.

39. Davidson S, Steiner A, Harapas CR, Masters SL. An Update on Autoinflammatory Diseases: Interferonopathies. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2018; 20 (7): 38.

40. Kato H, Oh SW, Fujita T. RIG-I-Like Receptors and Type I Interferonopathies. *J. Interferon Cytokine Res.* 2017; 37 (5): 207–213.

41. Kretschmer S, Lee-Kirsch MA. Type I interferon-mediated autoinflammation and autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2017; 49: 96–102.

42. Eleftheriou D, Brogan PA. Genetic interferonopathies: An overview. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2017; 31 (4): 441–459.

43. Kim H, Sanchez GA, Goldbach-Mansky R. Insights from Mendelian Interferonopathies: Comparison of CANDLE, SAVI with AGS, Monogenic Lupus. *J. Mol. Med. (Berl).* 2016; 94 (10): 1111–1127.

44. Lee-Kirsch MA. The Type I Interferonopathies. *Annu. Rev. Med.* 2017; 68: 297–315.

45. Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, Szykiewicz M, Forte GM, Gornall HL, Oojageer A, Anderson B, Pizzino A, Helman G, Abdel-Hamid MS, Abdel-Salam GM, Achroyd S, Aebly A, Agosta G, Albin C, Allon-Shalev S, Arellano M, Ariaudo G, Aswani V, Babul-Hirji R, Baildam EM, Bahi-Buisson N, Bailey KM, Barnerias C, Barth M, Battini R, Beresford MW, Bernard G, Bianchi M, Billette de Villemeur T, Blair EM, Bloom M, Burlina AB, Carpanelli ML, Carvalho DR, Castro-Gago M, Cavallini A, Cereda C, Chandler KE, Chitayat DA, Collins AE, Sierra Corcoles C, Cordeiro NJ, Crichiutti G, Dabydeen L, Dale RC, D'Arrigo S, De Goede CG, De Laet C, De Waele LM, Denzler I, Desguerre I, Devriendt K, Di Rocco M, Fahey MC, Fazzi E, Ferrie CD, Figueiredo A, Gener B, Goizet C, Gourinathan NR, Gowrishankar K, Hanrahan D, Isidor B, Kara B, Khan N, King MD, Kirk EP, Kumar R, Lagae L, Landrieu P, Lauffer H, Laugel V, La Piana R, Lim MJ, Lin JP, Linnankivi T, Mackay MT, Marom DR, Marques Lourenço C, McKee SA, Moroni I, Morton JE, Moutard ML, Murray K, Nabbout R, Nampoothiri S, Nunez-Enamorado N, Oades PJ, Olivieri I, Ostergaard JR, Pérez-Dueñas B, Prendiville JS, Ramesh V, Rasmussen M, Régal L, Ricci F, Rio M, Rodriguez D, Roubertie A, Salvatici E, Segers KA, Sinha GP, Soler D, Spiegel R, Stöberg TI, Straussberg R, Suoboda KJ, Suri M, Tacke U, Tan TY, te Water Naude J, Wee Teik K, Thomas MM, Till M, Tonduti D, Valente EM, Van Coster RN, van der Knaap MS, Vassallo G, Vijzelaar R, Vogt J, Wallace GB, Wassmer E, Webb HJ, Whitehouse WP, Whitney RN, Zaki MS, Zuberi SM, Livingston JH, Rozenberg F, Lebon P, Vanderver A, Orcesi S, Rice GI. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. *Am. J. Med. Genet. A.* 2015; 167A: 296–312.

46. Lee-Kirsch MA. The Type I Interferonopathies. *Annu. Rev. Med.* 2017; 68: 297–315.

47. Crow YJ, Manel N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15 (7): 429–440.

48. Mi-Ae Jang, Eun Kyoung Kim, Hesung Now, Nhung TH Nguyen, Woo-Jong Kim, Joo-Yeon Yoo, Jinhyuk Lee, Yun-Mi Jeong. Mutations in DDX58, which Encodes RIG-I, Cause Atypical Singleton-Merten Syndrome. *The American Journal of Human Genetics.* 2015; 96: 266–274.

49. Федоров Е.С. Протеасомные болезни – новый раздел аутовоспалительной патологии. *Современная ревматология.* 2013; 4: 38–46.

50. Amelia McDermott, Jennifer Jacks, Marcus Kessler, Peter D. Emanuel, Ling Gao. Proteasome-associated autoinflammatory syndromes: advances in pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and management. Published in *International Journal of Dermatology.* 2015; DOI:10.1111/ijd.12695

51. Kim H, Sanchez GA, Goldbach-Mansky R. Insights

- from Mendelian Interferonopathies: Comparison of CANDLE, SAVI with AGS, Monogenic Lupus. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2016; 94 (10): 1111–1127. Epub 2016 Sep 27.
52. *Kretschmer S, Lee-Kirsch MA*. Type I interferon-mediated autoinflammation and autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2017; 49: 96–102. doi: 10.1016/j.coi.2017.09.003.
53. *Stefano Volpi, Paolo Picco, Roberta Caorsi, Fabio Candotti, Marco Gattorno*. Type I interferonopathies in pediatric rheumatology. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2016; 14 (1): 35. doi: 10.1186/s12969-016-0094-4.
54. *Torrelo A*. CANDLE Syndrome As a Paradigm of Proteasome- Related Autoinflammation. *Front. Immunol.* 2017; 8: 927. doi: 10.3389/fimmu.2017.00927
55. *Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Montealegre Sanchez GA, Tenbrock K, Wittkowski H, Jones OY, Kuehn HS, Lee CCR, DiMattia MA, Cowen EW, Gonzalez B, Palmer I, DiGiovanna JJ, Biancotto A, Kim H, Tsai WL, Trier AM, Huang Y, Stone DL, Hill S, Kim HJ, Hilaire CSt, Gurprasad S, Plass N, Chapelle D, Horkayne-Szakaly I, Foell D, Barysenka A, Candotti F, Holland SM, Hughes JD, Mehmet H, Issekutz AC, Raffeld M, McElwee J, Fontana JR, Minniti CP, Moir S, Kastner DL, Gadina M, Steven AC, Wingfield PT, Brooks SR, Rosenzweig SD, Fleisher TA, Deng Z, Boehm M, Paller AS, Goldbach-Mansky R*. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 507–518.
56. *Jeremiah N, Neven B, Gentili M, Callebaut I, Maschalidi S, Stolzenberg MC, Goudin N, Frémond ML, Nitschke P, Molina TJ, Blanche S, Picard C, Rice GI, Crow YJ, Manel N, Fischer A, Bader-Meuier B, Rieux-Laucat F*. Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations. *J. Clin. Invest.* 2014; 124: 5516–5520.
57. *Omoyinmi E, Melo Gomes S, Nanthapaisal S, Woo P, Standing A, Eleftheriou D, Klein N, Brogan PA*. Stimulator of interferon genes-associated vasculitis of infancy. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 808.
58. *Munoz J, Rodiere M, Jeremiah N, Rieux-Laucat F, Oojageer A, Rice GI, Rozenberg F, Crow YJ, Bessis D*. Stimulator of interferon genes-associated vasculopathy with onset in infancy: a mimic of childhood Granulomatosis with Polyangiitis. *JAMA Dermatol.* 2015; 151: 872–877.
59. *Chia J, Eroglu FK, Ozen S, Orhan D, Montealegre-Sanchez G, de Jesus AA, Goldbach-Mansky R, Cowen EW*. Failure to thrive, interstitial lung disease, and progressive digital necrosis with onset in infancy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; 74: 186–189.
60. *Burdette DL, Vance RE*. STING and the innate immune response to nucleic acids in the cytosol. *Nat. Immunol.* 2013; 14: 19–26.
61. *Keating SE, Baran M, Bowie AG*. Cytosolic DNA sensors regulating type I interferon induction. *Trends Immunol.* 2011; 32: 574–581.
62. *Bienias M, Brück N, Griep C, Wolf C, Kretschmer S, Kind B, Tüngler V, Berner R, Lee-Kirsch MA*. Therapeutic Approaches to Type I Interferonopathies. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2018; 20 (6): 32.
63. *Eleftheriou D, Brogan PA*. Genetic interferonopathies: An overview. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2017; 31 (4): 441–459.
64. *Kim H, Sanchez GA, Goldbach-Mansky R*. Insights from Mendelian Interferonopathies: Comparison of CANDLE, SAVI with AGS, Monogenic Lupus. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2016; 94 (10): 1111–1127.
65. *Torrelo A, Patel S, Colmenero I, Gurbindo D, Lendinez F, Hernández A, López-Robledillo JC, Dadbán A, Requena L, Paller AS*. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 62: 489–495.
66. *König N, Fiehn C, Wolf C, Schuster M, Cura Costa E, Tüngler V, Alvarez HA, Chara O, Engel K, Goldbach-Mansky R, Günther C, Lee-Kirsch MA*. Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (2): 468–472.
67. *Rodero MP, Frémond M-L, Rice GI, Neven B, Crow YJ*. JAK inhibition in STING-associated interferonopathy. *Ann. Rheum. Dis* 2016; 75 (12): e75–5.
68. *Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, Yamagata K, Zhao J, Iwata S, Tanaka Y*. The JAK inhibitor, tofacitinib, reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (12): 2192–2198.
69. *Li Y, Wilson HL, Kiss-Toth E*. Regulating STING in health and disease. *J. Inflamm. (Lond)*. 2017; 14: 11.
70. *Kothur K, Bandothkar S, Chu S, Wienholt L, Johnson A, Barclay P, Brogan PA, Rice GI, Crow YJ, Dale RC*. An open-label trial of JAK 1/2 blockade in progressive IFIH1-associated neuroinflammation. *Neurology*. 2018; 90 (6): 289–291.
71. *Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y, Schalm S, Murias S, Dare JA, Brown D, Stone DL, Gao L, Klausmeier T, Foell D, de Jesus AA, Chapelle DC, Kim H, Dill S, Colbert RA, Failla L, Kost B, O'Brien M, Reynolds JC, Folio LR, Calvo KR, Paul SM, Weir N, Brofferio A, Soldatos A, Biancotto A, Cowen EW, Digiovanna JJ, Gadina M, Lipton AJ, Hadigan C, Holland SM, Fontana J, Alawad AS, Brown RJ, Rother KI, Heller T, Brooks KM, Kumar P, Brooks SR, Waldman M, Singh HK, Nিকেleit V, Silk M, Prakash A, Janes JM, Ozen S, Wakim PG, Brogan PA, Macias WL, Goldbach-Mansky R*. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J. Clin. Invest.* 2018; 128 (7): 3041–3052.
72. *Hoffman HM, Broderick L*. JAK inhibitors in autoinflammation. *J. Clin. Invest.* 2018; 128 (7): 2760–2762. doi: 10.1172/JCI121526. Epub 2018 Jun 11.
73. *Kim H, Brooks KM, Tang CC, Wakim P, Blake M, Brooks SR, Montealegre Sanchez GA, de Jesus AA, Huang Y, Tsai WL, Gadina M, Prakash A, Janes JM, Zhang X, Macias WL, Kumar P, Goldbach-Mansky R*. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Proposed Dosing of the Oral JAK1 and JAK2 Inhibitor Baricitinib in Pediatric and Young Adult CANDLE and SAVI Patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018; 104 (2): 364–373. doi: 10.1002/cpt.936. Epub 2017 Dec 8.
74. *Aeschlimann FA, Batu ED, Canna SW, Go E, Gil A, Hoffmann P, Leavis HL, Ozen S, Schwartz DM, Stone DL, van Royen-Kerkof A, Kastner DL, Aksentijevich I, Laxer RM*. A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF- $\kappa$ B-mediated autoinflammatory disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77 (5): 728–735.
75. *Duncan CJA, Dinnigan E, Theobald R, Grainger A, Skelton AJ, Hussain R, Willet JDP, Swan DJ, Coxhead J, Thomas MF, Thomas J, Zamvar V, Slatter MA, Cant AJ, Engelhardt KR, Hambleton S*. Early-onset autoimmune disease due to a heterozygous loss-of-function mutation in TNFAIP3 (A20). *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77: 783–786.
76. *Beck DB, Aksentijevich I*. Biochemistry of Autoinflammatory Diseases: Catalyzing Monogenic Disease. *Front. Immunol.* 2019; 10: 101.
77. *Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, Walsh T, Barash J, Padeh S, Zlotogorski A, Berkun Y, Press JJ, Mukamel M, Voth I, Hashkes PJ, Harel L, Hoffer V, Ling E, Yalcinkaya F, Kasapcopur O, Lee MK, Kleit RE, Renbaum P, Weinberg-Shukron A, Sener EF, Schormair B, Zeligson S, Marek-Yagel D, Strom TM, Shohat M, Singer A, Rubinow A, Pras E, Winkelmann J, Tekin M, Anikster Y, King MC, Levy-Lahad E*. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (10): 921–931.
78. *Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zavalov AV, Toro C, Zavalov AV, Stone DL, Chae JJ, Rosenzweig SD, Bishop K, Barron KS, Kuehn HS, Hoffmann P, Negro A, Tsai WL, Cowen EW, Pei W, Milner JD, Silvin C, Heller T, Chin DT, Patronas NJ, Barber JS, Lee CC, Wood GM, Ling A, Kelly SJ, Kleiner DE, Mullikin JC, Ganson NJ, Kong HH, Hambleton S, Candotti F, Quezado MM, Calvo KR, Alao H, Barham BK, Jones A, Meschia JF, Worrall BB, Kasner SE, Rich SS, Goldbach-Mansky R, Abinun M, Chalom E, Gotte AC, Punaro M, Pascual V, Verbsky JW, Torgerson TR, Singer NG, Gershon TR, Ozen S, Karadag O, Fleisher TA, Remmers EF, Burgess SM, Moir SL, Gadina M, Sood R, Hershfield MS, Boehm M, Kastner DL, Aksentijevich I*. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (10): 911–920.
79. *Meys I, Aksentijevich I*. Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2): updates on the phenotype, genetics, pathogenesis, and treatment. *J. Clin. Immunol.* 2018; 38 (5): 569–578.
80. *Schepp J, Proietti M, Frede N, Buchta M, Hübscher K, Rojas Restrepo J, Goldacker S, Warnatz K, Pachlopnik Schmid J, Duppenhaler A, Lougaris V, Uriarte I, Kelly S, Hershfield M, Grimbacher B*. Screening of 181 patients with antibody deficiency for deficiency of adenosine deaminase 2 sheds new light on the disease in adulthood. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (8): 1689–1700.
81. *Van Eyck L Jr, Hershfield MS, Pombal D, Kelly SJ, Ganson NJ, Moens L, Frans G, Schaballie H, De Hertogh G, Dooley J, Bossuyt X, Wouters C, Liston A, Meys I*. Hematopoietic stem cell transplantation rescues the immunologic phenotype and prevents vasculopathy in patients with adenosine deaminase 2 deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (1): 283–287e5.
82. *Caorsi R, Penco F, Grossi A, Insalaco A, Omenetti A, Alessio M, Conti G, Marchetti F, Picco P, Tommasini A, Martino S, Malattia C, Gallizi R, Podda RA, Salis A, Falcini F, Schena F, Garbarino F, Morreale A, Pardeo M, Ventrici C, Passarelli C, Zhou Q, Severino M, Gandolfo C, Damonte G, Martini A, Ravelli A, Aksentijevich I, Ceccherini I, Gattorno M*. ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (10): 1648–1656.
83. *Fayand A, Sarrabay G, Belot A, Hentgen V, Kone-Paut I, Grateau G, Melki I, Georgin-Lavialle S*. Multiple facets

of ADA2 deficiency: vasculitis, auto-inflammatory disease and immunodeficiency: a literature review of 135 cases from literature. *Rev. Med. Interne.* 2018; 39 (4): 297–306.

84. Hashem H, Kumar AR, Müller I, Babor F, Bredius R, Dalal J, Hsu AP, Holland SM, Hickstein DD, Jolles S, Krance R, Sasa G, Taskinen M, Koskenvuo M, Saarela J, van Montfrans J, Wilson K, Bosch B, Moens L, Hershfield M, Meyts I. Deficiency of Adenosine Deaminase Type 2 Foundation. Hematopoietic stem cell transplantation rescues the hematological, immunological and vascular phenotype in DADA2. *Blood.* 2017; 130 (24): 2682–2688.

85. Барабанова О.В., Коноплева Е.А., Продеус А.П., Щербина А.Ю. Периодические синдромы. Трудный пациент. 2007; 2: 46–52.

86. Jaravello W, Pomagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy of PFAPA syndrome randomized study. *J. Pediatr.* 2009; 155: 230–233.

87. Кузьмина Н.Н., Мовсян Г.Р. PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) – периодическая лихорадка, афтозный стоматит, шейный аденит) или синдром Маршалла у детей. Научно-практическая ревматология. 2005; 5: 80–89.

88. Салугина С.О., Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С. Аутовоспалительные синдромы – «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии. *Педиатрия.* 2012; 91 (5): 120–132.

89. Bleckwenn M, Sommer B, Weckbecker K. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis manifested as painful clavicular swelling: a case report. *BMC Research Notes.* 2014; 7: 786.

90. Hedrich CM, Hahn G, Girschick HJ. A clinical and pathomechanistic profile of chronic nonbacterial osteomyelitis/ chronic recurrent multifocal osteomyelitis and challenges facing the field. *Clin. Immunol.* 2013; 9 (9): 845–854.

91. Jansson A, Renner ED, Ramser J, Mayer A, Haban M, Meindl A, Grote V, Diebold J, Jansson V, Schneider K, Belohradsky BH. Classification of Non Bacterial Osteitis. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46 (1): 154–160.

92. Eleftheriou D, Gerschman T, Sebire N, Woo P. Biologic therapy in refractory chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood. *Rheumatology.* 2010; 49: 1505–1512.

93. Piddo C, Reed MH, Black GB. Premature epiphyseal fusion and degenerative arthritis in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Skeletal Radiol.* 2000 Feb; 29 (2): 94–96.

© Жолобова Е.С., Попова Е.Ю., 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-234-241

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-234-241>

Е.С. Жолобова, Е.Ю. Попова

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ХРОНИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ МУЛЬТИФОКАЛЬНЫЙ ОСТЕОМИЕЛИТ

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, РФ



Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (ХРМО) – редко встречающееся в практике детского ревматолога заболевание, характеризующееся преимущественным поражением метафизов длинных трубчатых костей. В настоящем обзоре обсуждаются возможные клинические проявления и наиболее информативные инструментальные методы визуализации, необходимые для ранней диагностики ХРМО. Во избежание нежелательного назначения антибиотиков и хирургических вмешательств ХРМО необходимо дифференцировать со многими инфекционными, генетическими и онкологическими заболеваниями. Особое внимание в данном обзоре уделяется тактике лечения пациентов с ХРМО на основании последних международных рекомендаций и практического опыта отечественных ревматологов.

**Ключевые слова:** хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, хронический небактериальный остеомиелит, аутовоспаление, клинические проявления, диагностика, лечение.

**Цит.:** Е.С. Жолобова, Е.Ю. Попова. Современный взгляд на хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит. *Педиатрия.* 2019; 98 (3): 234–241.

Е.С. Zholobova, E.Yu. Popova

## MODERN VIEW ON CHRONIC RECURRENT MULTIFOCAL OSTEOMYELITIS

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

### Контактная информация:

**Жолобова Елена Спартаковна** – д.м.н., проф. каф. детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова  
 Адрес: Россия, 119881, г Москва, ул. Б. Пироговская, 19, стр. 1  
 Тел.: (499) 248-40-41,  
 E-mail: zholobova\_1959@mail.ru  
 Статья поступила 30.04.19,  
 принята к печати 20.05.19.

### Contact Information:

**Zholobova Elena Spartakovna** – MD., prof. of Pediatric Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
 Address: Russia, 119881, Moscow, B. Pirogovskaya str., 19/1  
 Tel.: (499) 248-40-41,  
 E-mail: zholobova\_1959@mail.ru  
 Received on Apr. 30, 2019,  
 submitted for publication on May 20, 2019.