

Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу

Салугина С.О., Федоров Е.С., Агафонова Е.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115552

Контакты: Светлана Олеговна Салугина;
pafon1@yandex.ru

Contacts:
Svetlana Salugina;
pafon1@yandex.ru

Поступила 05.03.19

В статье представлены сведения о современном состоянии проблемы аутовоспалительных заболеваний (АВЗ) в ревматологии, отражены клинико-демографические, лабораторные и молекулярно-генетические характеристики основных моногенных АВЗ (мАВЗ), наиболее часто встречающихся в реальной клинической практике. Изложены подходы к диагностике и дифференциальной диагностике этих состояний. Представлены варианты классификации и диагностические критерии наиболее изученных мАВЗ. Показаны принципы лечения с акцентом на применение таргетной терапии ингибиторами интерлейкина 1 (ИЛ1). На клинических примерах продемонстрированы варианты поздней диагностики мАВЗ у взрослых пациентов, заболевших в детском возрасте, с отражением различных вариантов мультиорганного поражения, а также показана эффективность терапии ингибитором ИЛ1β канакинумабом даже в подобных случаях с возможностью значительного регресса симптоматики и восстановлением удовлетворительного качества жизни.

Ключевые слова: моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых; CAPS; TRAPS; FMF; HIDS; интерлейкин 1β; ингибиторы интерлейкина 1; лечение.

Для ссылки: Салугина С.О., Федоров Е.С., Агафонова Е.М. Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):125-132.

MONOGENIC AUTO-INFLAMMATORY DISEASES IN CHILDREN AND ADULTS: WHAT A RHEUMATOLOGIST SHOULD KNOW

Salugina S.O., Fedorov E.S., Agafonova E.M.

The article presents information on the current state of the problem of autoinflammatory diseases (AID) in rheumatology, reflects the clinical and demographic, laboratory and molecular genetic characteristics of the main monogenic AID (mAID), the most common in real clinical practice. Approaches to the diagnosis and differential diagnosis of these conditions are presented. The variants of classification and diagnostic criteria of the most studied mAID are discussed. The principles of treatment with an emphasis on the use of targeted therapy with interleukin 1 (IL1) inhibitors are shown. The clinical examples demonstrate the variants of late diagnosis of the mAID in adult patients with the disease onset in childhood. Different variants of multi-organ damage are considered. Effectiveness of therapy with IL1β inhibitor kanakinumab is demonstrated. Even in such cases it provided the possibility of significant symptoms regression and restoration of a satisfactory quality of life.

Keywords: monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults; CAPS; TRAPS; FMF; HIDS; interleukin 1β; interleukin 1 inhibitors; treatment.

For reference: Salugina SO, Fedorov ES, Agafonova EM. Monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults: what a rheumatologist should know. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):125-132 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-125-132

Проблема аутовоспалительных заболеваний (АВЗ) в последнее десятилетие привлекает внимание широкой медицинской общественности и является предметом тщательного изучения врачами различных медицинских специальностей. АВЗ долгое время традиционно находились в фокусе внимания иммунологов и даже относились к группе дефектов врожденного иммунитета [1]. Однако спектр проявлений этих заболеваний весьма разнообразен, к тому же они имеют мультиорганную природу, так что пациенты с АВЗ могут попасть в поле зрения любого врача. Симптомкомплекс системного воспаления, характерный для АВЗ, нередко напоминают картину ревматических заболеваний, в связи с чем такие пациенты встречаются и в практике ревматолога.

АВЗ – новое большое семейство заболеваний, первая характеристика которых была дана около 20 лет назад [1, 2]. Среди АВЗ есть

болезни, имеющие наследственную моногенную природу, и мультифакториальные заболевания с полигенным характером наследования предрасположенности. Первоначально, в 1999 г., исследователи представляли АВЗ как системные нарушения, характеризующиеся возникающим без причины воспалением при отсутствии аутоантител и антиген-специфических Т-лимфоцитов. Это определение базировалось в основном на опыте изучения двух заболеваний – семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ; Familial Mediterranean Fever – FMF) и TRAPS-синдрома (Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Fever Syndrome), причинные мутации для которых впоследствии были идентифицированы [3, 4]. С годами определение менялось, и в конечном итоге на сегодняшний день оно формулируется следующим образом: АВЗ – клинические нарушения, обусловленные дефектом или дисрегуляцией в системе врожденного

иммунитета, характеризующиеся повторяющимся или продолжающимся воспалением (повышением уровней острофазовых маркеров) и дефицитом первичной патогенетической роли адаптивной иммунной системы (аутореактивных Т-клеток или аутоантител) [3].

АВЗ представляют собой гетерогенную группу редких генетически обусловленных заболеваний, основные проявления которых – эпизоды лихорадки в сочетании с другими симптомами: кожные высыпания, мышечно-скелетные, неврологические и другие проявления [5–10]. Обязательная составляющая данных состояний – наличие маркеров острофазового воспалительного ответа (повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка – СРБ, сывороточного амилоида А – SAA – и др.), отсутствие (по крайней мере в дебюте болезни) аутоантител и специфических аутореактивных клеток. Достаточно часто исходом заболевания является амилоидоз. В основе АВЗ лежит развитие системного асептического воспаления, связанного с активацией врожденного иммунитета. Генетический дефект запускает процесс ускоренного (неадекватно реальным потребностям защиты макроорганизма) формирования супрамолекулярного белкового комплекса, называемого инфламмасомой, приводит к избыточному превращению неактивной формы интерлейкина 1 β (ИЛ1 β) в его активную форму [11, 12]. ИЛ1 β является представителем большого семейства провоспалительных цитокинов и ключевой фигурой в развитии системного воспалительного процесса [13–15] (рис. 1). Данные патогенетические механизмы и клинико-лабораторные проявления относятся только к отдельным представителям большой группы моногенных АВЗ (МАВЗ), связанных с определенными генетическими мутациями (табл. 1). К ним относятся в том числе заболевания, о которых пойдет речь в данной публикации: ССЛ/FMF, TRAPS-синдром, гипер-IgD-синдром/дефицит мевалонаткиназы (Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome – HIDS/MKD), криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС; cryopyrin-associated periodic syndrome – CAPS). Течение МАВЗ может характеризоваться определенной периодичностью как при ССЛ, TRAPS-, HIDS/MKD-синдромах, так и при протекающих без четких периодов обострениях, примером которых являются КАПС.

ССЛ/FMF, или периодическая болезнь, является одним из ярких представителей периодических лихорадок. Она описана в литературе одной из первых – в 1913 г., и стала прототипом многих АВЗ [16, 17]. Заболевание связано с мутацией в гене *MEFV*, идентифицированной в 1997 г., передается аутосомно-рецессивным (АР-) путем, чаще встречается среди определенных этнических групп (армяне, еврей-сефарды, арабы, турки). Клиническая картина характеризуется повторяющимися короткими (1–3 дня) эпизодами лихорадки, болями в животе или грудной клетке, моно-/олигоартритом, рожеподобной эритемой и повышением уровней острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, SAA). Риск развития амилоидоза составляет 25–30%. Нередки случаи заболевания среди родственников [7, 18, 19].

TRAPS-синдром известен с 1982 г., связан с мутацией в гене *TNFRSF1A* (идентифицирована в 1999 г.), передается аутосомно-доминантным (АД-) путем. Проявляется периодическими эпизодами лихорадки длительностью 1–3 нед, кожными высыпаниями – аннулярными или в виде мигрирующей болезненной эритемы, артритом, болями в животе, периорбитальным отеком, конъюнктивитом, повышением уровней острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, SAA). Риск развития амилоидоза составляет 25%. Встречаются случаи заболевания среди родственников [7, 20, 21].

HIDS/MKD-синдром описан в 1984 г., обусловлен мутацией в гене *MVK* (идентифицирована в 1997 г.), АР-путь передачи. Приступы характеризуются лихорадкой длительностью 5–7 дней, анорексией, недомоганием, гастроинтестинальными симптомами (боли в животе, диарея, рвота), оральными язвами, артралгиями/артритом, шейной лимфаденопатией, головными болями, спленомегалией, гепатомегалией [7, 22]. Кожные высыпания встречаются относительно нечасто, представлены быстро проходящими пятнисто-папулезными высыпаниями. Отмечается повышение уровней острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, SAA), IgD и IgA в крови, мевалоновой кислоты или мевалонатового лактона в моче. Риск развития амилоидоза очень низкий – 3%. Согласно последним данным литературы, у 12% пациентов может развиваться синдром активации макрофагов [22].

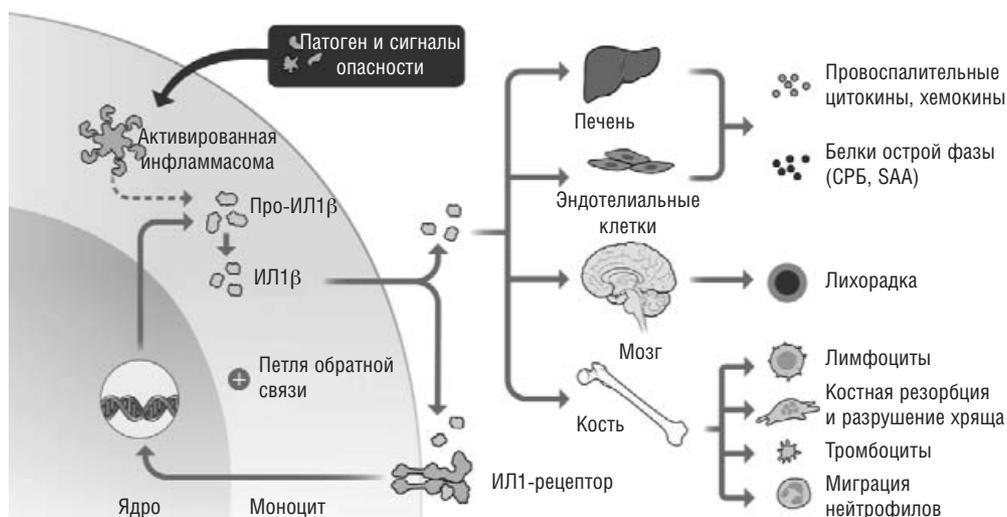


Рис. 1. Патогенетические механизмы развития воспаления при МАВЗ

КАПС/CAPS-синдромы представлены тремя заболеваниями: семейный холодовой аутовоспалительный синдром / семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome / Familial Cold Urticaria – FCAS/FCU); синдром Макл-Уэлса (Muckle-Wells Syndrome – MWS) и хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром / хроническое младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular / Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease – CINCA/NOMID). До верификации единой генетической основы (мутаций в гене *NLRP3*) считались самостоятельными заболеваниями, а потом стали рассматриваться как формы одного заболевания, различающиеся по выраженности клинической симптоматики [7, 8, 10]. Наиболее тяжело заболевание протекает у больных CINCA/NOMID. Эпизоды болезни не характеризуются отчетливой периодичностью. Клиническая картина представлена кожными, преимущественно уртикарноподобными, высыпаниями, лихорадкой, суставными проявлениями от артралгий, нетяжелых артритов при MWS до тяжелых артропатий с формированием деформаций и контрактур, обуславливающих функциональную недостаточность при CINCA/NOMID. Глазные проявления в виде конъюнктивитов, кератита, преходящих увеитов с вовлечением передних или задних отделов, с развитием неврита зрительного нерва и слепоты при CINCA/NOMID. Вовлечение центральной нервной системы характеризуется головными болями, при синдроме CINCA/NOMID – ранним развитием тяжелой патологии в виде рецидивирующих асептических менингитов, гидроцефалии, атрофии коры головного мозга, грубой задержки физического и психического развития. Формирование тяжелой нейросенсорной тугоухости и глухоты при MWS приходится на молодой взрослый возраст; при CINCA/NOMID оно выявляется уже в первые годы жизни и быстро приводит к необратимым изменениям. Иногда полная картина заболевания складывается на протяжении многих лет, начинаясь в раннем детском возрасте и продолжаясь десятки лет до постановки диагно-

за. В связи с этим некоторые авторы выделяют «детский» фенотип болезни, когда преобладают системные проявления, и «взрослый» – с превалированием органических нарушений и осложнений [23].

Диагностика и дифференциальная диагностика моногенных аутовоспалительных заболеваний

До настоящего времени диагностика АВЗ представляет большие сложности. Задержка в постановке диагноза составляет от нескольких лет до десятилетий [9, 24, 25]. Ситуация значительно улучшилась с момента открытия генетических мутаций, однако остается по-прежнему сложной. Поскольку АВЗ являются «диагнозом исключения», основным постулатом в их диагностике, особенно на ранних сроках заболевания, является исключение других состояний, которые могут протекать с аналогичной симптоматикой. К ним относятся различные инфекционные заболевания (бактериальные, вирусные, паразитарные), неопластические, воспалительные ревматические заболевания (системная красная волчанка, болезнь Стилла детей и взрослых, системные васкулиты и др.), воспалительные заболевания кишечника, иммунодефициты. Только при исключении всех возможных похожих состояний можно подозревать наличие АВЗ, при этом пользуясь приведенным ниже созданным нами алгоритмом.

Основы диагностики АВЗ

- Другие заболевания исключены.
- Этническая принадлежность – любая.
- Возраст – любой.
- Эпизоды повторяющейся (≥3 раз в течение года) фебрильной лихорадки.
- Кожные высыпания.
- Другие признаки.
- Острофазовые маркеры (СОЭ ≥30 мм/ч, СРБ ≥20 мг/л).
- Отсутствие аутоантител (антинуклеарный фактор – АНФ, ревматоидный фактор – РФ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – АЦЦП – и др.).

Таблица 1 Наследственные АВЗ [7]

Группы АВЗ	Заболевание (год обнаружения)	Расположение гена в хромосоме	Белок	Тип наследования	Год обнаружения гена
Периодические лихорадки	FMF (1945)	<i>MEFV</i>	Pyrin	АР	1997
	Hyper IgD (1984)	<i>MVK</i>	MVK	АР	1998
	TRAPS (1982)	<i>TNFRSF1A</i>	TNFR1	АД	1999
КАПС/CAPS-синдромы	FCAS, MWS, CINCA (1940, 1962, 1982)	<i>NLRP3</i>	Cryopyrin	АД	2000
	FCAS2 (2008)	<i>NLRP12</i>	NLPR12	АД	2008
Гранулематозные заболевания	Blau's syndrome (1985)	<i>CARD15/NOD2</i>	CARD15	АД	2001
Пиогенные заболевания	PAPA syndrome (1997)	<i>PSTPIP</i>	PSTPIP1	АД	2002
	Majeed syndrome (1989)	<i>LPIN2</i>	LPIN2	АР	2005
	DIRA (2009)	<i>IL1RN</i>	IL1Ra	АР	2009
	DITRA (2011)	<i>IL36RN</i>	IL36Ra	АД	2011
Полиартриты и паралич с ранним началом	DADA2 (2013)	<i>CERC1</i>	ADA2	АД	2013
Интерферопатии	Proteasome deficiencies Nakajo-Nishimura (1993), JMP/CANDLE (2010)	<i>PSMB8</i>	PSMB8	АД	2010
	SAVI (2014)	<i>TMEM173</i>	STING	АД	2014

- Генетический анализ, выявляющий патогенную мутацию причинного гена.

Для диагностики мАВЗ на сайте проекта EUROFEVER представлены дополнительные возможности: диагностический счет, разработанный в Госпитале Gaslini в Италии (Генуя) [26], классификационные критерии EUROFEVER [27], которые позволяют заподозрить или точно диагностировать то или иное заболевание, подтвердив его выявлением генетической мутации. Необходимо учитывать тот факт, что ввиду сложной и не абсолютной по точности диагностики мАВЗ генетическое подтверждение диагноза следует считать обязательным. Вспомогательное значение могут иметь представленные в литературе и используемые в практике специалистов, занимающихся проблемой АВЗ, клинические/диагностические классификационные критерии мАВЗ (табл. 2) [27, 28]. Однако их диагностическая ценность в настоящее время до конца не установлена, удовлетворяет не всех практических специалистов и, что самое важное, не учитывает генетический аспект. Разрабатываются новые диагностические критерии, в которые, кроме клинических признаков, в качестве одного из главных критериев включены генетическая мутация; вероятно, они будут более полезными и практически значимыми.

Генетическое тестирование проводится в специализированных лабораториях, имеющих опыт диагностики мАВЗ. Спектр мутаций при различных АВЗ представлен в регистре InfEVERs. Их достаточно много, тип мутаций может зависеть от популяции. Однако интерпретация полученных результатов представляет определенные сложности. При выявлении типичных высокопенетрантных мутаций в сочетании с клинической картиной диаг-

ности проста. Гораздо более сложным процессом является интерпретация выявленных низкопенетрантных мутаций или полиморфизмов у пациентов, имеющих полный или неполный симптомокомплекс болезни, например таких, как Q703K в гене *NLRP3* или R92Q и P46L в гене *TNFRSF1A*, которые выявляются у здоровых людей [5, 23, 29–32]. От типа мутации зависят также особенности клинической картины, в первую очередь у взрослых. Симптомокомплекс может быть неполным, атипичным, может быть представлен уникальными симптомами, такими как рецидивирующий перикардит или миокардит, например при TRAPS-синдроме. Еще более сложной ситуацией является диагностика АВЗ у пациентов, негативных по мутациям. Такое бывает у 40% пациентов с CINCA/NOMID, у них мутации могут определяться в соматической клетке [33].

Лечение моногенных аутовоспалительных заболеваний

Подходы к лечению мАВЗ в последние годы претерпели существенные изменения. До эры применения в ревматологии генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) ведение пациентов с мАВЗ представляло большие сложности. Применение различных симптоматических средств, таких как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антигистаминных и антибактериальных средств не было эффективным. Использование глюкокортикоидов (ГК) приводило к улучшению, однако полного ответа не отмечалось, при отмене или снижении дозы возникали рецидивы, при длительном приеме пациенты страдали от общеизвестных осложнений ГК-терапии. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП), такие как метотрексат, сульфасалазин,

Таблица 2 EUROFEVER клинические диагностические/классификационные критерии АВЗ* [28]

ССЛ		HIDS/MKD		КАПС		TRAPS	
Наличие признака	Баллы	Наличие признака	Баллы	Наличие признака	Баллы	Наличие признака	Баллы
Продолжительность эпизодов <2 дней	9	Возраст начала <2 лет	10	Уртикарная сыпь	25	Периорбитальный отек	21
Боль в грудной клетке	13	Афтозный стоматит	11	Нейросенсорная тугоухость	25	Продолжительность эпизодов >6 дней	19
Абдоминальная боль	9	Генерализованная лимфаденопатия или спленомегалия	8	Конъюнктивит	10	Мигрирующая сыпь***	18
Принадлежность к этносам Восточного Средиземноморья**	22	Болезненность лимфатических узлов	13			Миалгии	6
Принадлежность к этносам Северного Средиземноморья**	7	Диарея (иногда/часто)	20			Родственники с аналогичным заболеванием	7
		Диарея (всегда)	37				
Отсутствие признака	Баллы	Отсутствие признака	Баллы	Отсутствие признака	Баллы	Отсутствие признака	Баллы
Афтозный стоматит	9	Боль в грудной клетке	11	Экссудативный фарингит	25	Рвота	14
Уртикарная сыпь	15	Пограничное значение (cut-off)	>42	Абдоминальная боль	15	Афтозный стоматит	15
Увеличение шейных лимфатических узлов	10			Пограничное значение (cut-off)	>52	Пограничное значение (cut-off)	>43
Продолжительность эпизодов >6 дней	13						
Пограничное значение (cut-off)	>60						

Примечание. *Клинические признаки должны быть связаны с типичной лихорадочной атакой (при исключении интеркуррентных инфекций и коморбидных заболеваний). **Этносы Восточного Средиземноморья: турки, армяне, неашкеназские евреи, арабы. Этносы Северного Средиземноморья: итальянцы, испанцы, греки. ***Центробежные мигрирующие эритематозные бляшки в типичных случаях располагаются над зоной миалгии, обычно на конечностях и туловище.

циклоспорин А и др., также были неэффективны. Прорывом в лечении таких пациентов стало применение ГИБП, а именно – ингибиторов ИЛ1 (табл. 3), что было продиктовано патогенетическими механизмами развития болезни, в основе которых лежит избыточная продукция одного из мощных провоспалительных цитокинов ИЛ1β [34, 35]. В последние годы были проведены многоцентровые исследования, показавшие высокую эффективность и хорошую переносимость ингибитора ИЛ1 – канакинумаба, итогом чего стала регистрация этого препарата в России при основных МАВЗ – CAPS (с марта 2013 г.), TRAPS, HIDS и колхицин-резистентной FMF (с ноября 2016 г.) [5, 35–38].

Семейные случаи, диагностика, лечение моногенных аутовоспалительных заболеваний у детей и взрослых

Диагностика МАВЗ у пациентов детского возраста в настоящее время значительно улучшилась, несмотря на редкость данной патологии. Число наблюдаемых пациентов растет в различных федеральных центрах, диагнозы устанавливаются даже в отдаленных регионах России, хотя единый регистр пациентов с данными заболеваниями пока отсутствует. За 11 лет (с 2007 г.) в НИИР им. В.А. Насоновой МАВЗ диагностированы у 85 пациентов (FMF – 35, CAPS – 31, TRAPS – 19, HIDS – 4) на амбулаторном этапе или при стационарном обследовании, среди них взрослых пациентов – 21 (FMF – 5, CAPS – 11, TRAPS – 3, HIDS – 2). За последние 5 лет было выявлено 6 семей, в которых пациенты страдают CAPS (n=4) и TRAPS (n=2).

Как показала практика, диагностика МАВЗ у взрослых чрезвычайно затруднена ввиду недостаточной осведомленности «взрослых» врачей в этой области. Иногда пациенты проходят от одного до шести специалистов, прежде чем будет выставлен окончательный диагноз [5]. В первую очередь это касается взрослого контингента. Наименьшие диагностические трудности, по данным межцентровых исследований, возникают при диагностике FMF (особенно в странах, где это заболевание встречается достаточно часто), а также, в последние годы, CAPS. Сложнее поставить диагноз пациентам с TRAPS и HIDS. Отчасти установление диагноза стало возможным в связи с выявлением заболевания в семье у детей. Однако во взрослой ревматологической практике могут встретиться разные категории больных МАВЗ:

- взрослые пациенты, пришедшие от педиатров, у которых начало заболевания, его диагностика и нередко терапия пришлись на детский возраст;
- пациенты, у кого первые симптомы заболевания появились уже за пределами детства;
- пациенты, заболевшие в детстве, кому АВЗ было диагностировано только во взрослом состоянии.

Как правило, такие больные в течение многих лет проходят длительный путь с различными диагнозами (в том числе синдром Маршалла, ювенильный идиопатический артрит, ревматоидный артрит, системный васкулит, АВЗ неуточненное и др.). Они формируют серьезные органические нарушения и жизнеугрожающие осложнения. Примером сложной длительной диагностики может служить следующее клиническое наблюдение.

Пациентка М., 31 года, находилась на стационарном обследовании в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 18.06 по 28.06.2018. Поступила с жалобами на боль в позвоночнике воспалительного ритма, боль и припухание в мелких суставах кистей и стоп, периодические подъемы температуры до фебрильных значений, потерю слуха. Из анамнеза было выяснено, что с двухлетнего возраста у пациентки отмечались кожные высыпания в виде крапивницы, эпизоды повышения температуры тела. Исключались различные ревматические заболевания, однако диагноз установлен не был. С 7-летнего возраста отмечено появление нестойких артритов, сохранялась сыпь, лихорадка. В 25 лет выявлено снижение слуха, установлен диагноз – нейросенсорная тугоухость, с 26 лет возникли периодическое покраснение глаз, конъюнктивиты, с 29 лет – боли в спине, не купирующиеся приемом НПВП. За время наблюдения регулярно отмечалось повышение СОЭ, уровня СРБ, иногда – нормальные значения показателей. По месту жительства выявлен HLA-B27-антиген, установлен диагноз: анкилозирующий спондилит (АС). С мая 2017 г. назначена терапия сульфасалазином в дозе 3 г/сут, которая не оказала положительного эффекта на течение заболевания, сохранялась лабораторная активность, проводились внутрисуставные инъекции в лучезапястные суставы в мае 2018 г. с коротким эффектом. При поступлении: состояние средней тяжести, беспокоят вялость, слабость, сонливость, снижение работоспособности, болезненность при пальпации в грудном, поясничном, шейном отделах позвоночника, ахилловых сухожилиях. Распространенные кожные высыпания в виде крапивницы (рис. 2). Активных артритов нет, все суставы внешне и функционально сохранены. По внутренним органам без видимой патологии. При обследовании в анализе крови: СОЭ – 12 мм/ч, л. – $8,2 \cdot 10^9$ /л, Нб – 121 г/л, СРБ – 28,7 (норма 0–5 мг/л), РФ, АНФ, АЦЦП – отр. Осмотр окулистом – без патологии. Диагноз АС или другого ревматического заболевания не был подтвержден. При сборе дополнительного семейного анамнеза у отца и бабушки по отцовской линии выявлены сыпи, артриты, конъюнктивиты. Заподозрено наличие АВЗ – CAPS. Проведено молекулярно-генетическое обследование, выявлена мутация в 3-м экзоне гена NLRP3 с.784С>Т (р. R262X) в гетерозиготном состоянии, ответственная за развитие CAPS (MWS). Сульфасалазин отменен. Решением консилиума назначена терапия ингибитором ИЛ1 канакинумабом по 150 мг 1 раз в 8 нед подкожно.

Таблица 3 ГИБП, блокирующие функции ИЛ1

Характеристика	Анакинра (рекомбинантные растворимые антагонисты рецепторов ИЛ1)	Рилонацепт (рекомбинантные растворимые рецепторы ИЛ1)	Канакинумаб (полностью человеческое моноклональное антитело к ИЛ1β)
Путь введения	Подкожно	Подкожно	Подкожно
Доза	1–3 мг/кг (макс. 100 мг)	2,2 мг/кг (макс. 100 мг)	2–4 мг/кг
Кратность введения	Ежедневно	1 раз в неделю	1 раз в 4–8 нед

В нашей группе 22 пациентам (из них 7 — взрослые) назначен канакинумаб, который они продолжают получать в течение 1–5 лет с отчетливой положительной динамикой у большинства из них. Примером длительного эффективного применения ингибитора ИЛ1 канакинумаба может служить история болезни двух членов одной семьи (матери и дочери), страдающих CAPS (MWS) [39]. Под нашим наблюдением находятся две пациентки, мать и дочь, 1973 и 1996 г.р., которым в 2013 г. (только спустя 10 лет от начала наблюдения) был установлен указанный диагноз.

Анамнез заболевания у дочери: больна с 10-месячного возраста. В дебюте — лихорадка, сыпь по типу уртикарной и пятнисто-папулезной. В последующем присоединились мигрирующие артралгии и артриты, миалгии, боли в горле, в животе, рецидивирующий афтозный стоматит, повышение уровней острофазовых маркеров в крови (СОЭ, СРБ, лейкоцитоз). Заболевание носило волнообразный характер со светлыми промежутками без лечения. В институте наблюдалась с 2004 г. (с 8 лет). С этого времени присоединились рецидивирующие конъюнктивиты, в 2006 г. (в 10 лет) диагностирован вялотекущий передний увеит OS, который впоследствии не рецидивировал, отмечались эпизоды узловой эритемы, язв гениталий (однократно), постоянное повышение уровней острофазовых маркеров. В 2013 г. выполнена аудиограмма — без патологии.

Анамнез заболевания у матери: больна с возраста 7 лет. В дебюте — мигрирующие рецидивирующие полиартралгии, артриты коленных, голеностопных, лучезапястных суставов. В течение 3 мес получала ГК. С 7 до 14 лет — сезонная бициллинпрофилактика. С 1990 г. (17 лет) — рецидивирующая сыпь по типу крапивницы, преимущественно на конечностях, рецидивирующая фебрильная лихорадка, выраженная слабость, утомляемость, боли в горле, афтозный стоматит, узловая эритема, афты гениталий и анальной области. Атаки сопровождались значительным повышением уровней острофазовых маркеров. Имела две беременности (1995, 2006), двое родов путем кесарева сечения, во время которых отмечалось обострение всех проявлений заболевания (лихорадка, крапивница, стоматит, афты гениталий, прямой кишки, узловая эритема, повышение уровней острофазовых маркеров). С 2000 г. (27 лет) присоединились рецидивирующий конъюнктивит, повышение СОЭ до 60 мм/ч. Стала отмечать снижение слуха вплоть до полной его потери и потребности в слухопротезировании. В НИИР наблюдалась с 2000 г., неоднократно госпитализирована.

Диагнозы, выставляемые дочери: синдром Висслера–Фанкони, системный ювенильный артрит, системный васкулит, болезнь Бехчета; матери: острая ревматическая лихорадка (ревматизм), ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Стилла взрослых, болезнь Бехчета.

Лечение. У дочери — ГК внутрь, гидроксихлорохин, азатиоприн, циклоспорин А, применение которых не давало терапевтического эффекта, либо эффект был нестойкий (ГК), на фоне снижения дозы отмечались рецидивы симптоматики. В 2011 г. (в 15 лет) — тонзиллэктомия. У матери: бициллинпрофилактика в течение 7 лет, ГК внутрь, гидроксихлорохин, азатиоприн, колхицин, метотрексат, применение которых не давало терапевтического эффекта, либо эффект был нестойкий (ГК); на фоне снижения дозы отмечались ре-

цидивы симптоматики, сохранялось повышение уровня острофазовых маркеров.

В 2013 г. при молекулярно-генетическом исследовании 3-го экзона гена NLRP3 у матери и дочери выявлена мутация с.1043C>T (p.348Thr>Met) в гетерозиготном положении, в результате чего на основании данной находки и ревизию всего анамнеза и клинической картины поставлен диагноз CAPS: MWS.

С 2013 г. по решению консилиума начато введение канакинумаба по 150 мг подкожно 1 раз в 8 нед, который пациентки получают регулярно в регионе своего проживания уже в течение 5 лет с выраженным положительным эффектом. У обеих исчезли эпизоды лихорадки, сыпи, купировались суставные проявления, конъюнктивиты, стоматиты, не рецидивировала узловая эритема. Все острофазовые маркеры (СОЭ, уровень СРБ, лейкоцитов) нормализовались. У дочери сохранен слух. У матери слух улучшился, она стала пользоваться слуховым аппаратом реже, нет протеинурии и других признаков амилоидоза. Переносимость препарата хорошая, побочных проявлений нет. Дочь заканчивает обучение в вузе, мать работает.

Однако существует много проблем у пациентов взрослого возраста, страдающих АВЗ. Остаются вопросы о долговременном течении АВЗ, отдаленных исходах, профессиональной и семейной жизни пациентов, фертильности и деторождении, социальных и психологических аспектах существования с редким заболеванием. Имеются публикации, отражающие удовлетворенность своей жизнью пациентов с АВЗ. Так, в работе G. Erbis и соавт. [40] оценивались социальные аспекты жизни 83 больных АВЗ разного возраста 5–78 лет (дети, подростки, взрослые, члены семей с АВЗ). Было выявлено, что жизнь с редкими заболеваниями крайне сложна и влияет на все аспекты, в том числе учебу и работу, общение с курирующими их врачами, которые не всегда обладают полной информацией по заболеванию и не знают, как вести себя с больными и членами их семей.

Не совсем пока ясно, как кодировать диагноз по МКБ-10, какие специалисты могут или должны наблюдать пациентов и назначать терапию, поскольку встретиться с таким больным могут не только ревматологи, но и иммунологи, аллергологи, инфекционисты, нефрологи, терапевты. Дорогостоящее лекарство, которое пациент должен получать пожизненно, крайне сложно получить в регионе



Рис. 2. Кожные высыпания в виде крапивницы у пациентки М., 31 года

проживания. Чрезвычайно сложной проблемой является физический и психологический переход во взрослую сеть, пациенты длительное время продолжают наблюдаться педиатрами.

Таким образом, АВЗ – редкие, хронические заболевания, характеризующиеся высоким воспалительным статусом. Прогноз у этих пациентов зависит от ранней постановки диагноза и раннего начала лечения. Пациенты с моногенными АВЗ встречаются в практике ревматолога, в связи с чем врачи должны быть информированы об основных клинико-лабораторных проявлениях, методах диагностики и лечения этих редких заболеваний и готовы к встрече с такими больными. Однако постановка диагноза должна осуществляться при участии экспертов в области изучения АВЗ. Повышение уровней острофазовых маркеров в крови в течение заболевания является облигатным признаком для постановки диагноза. Диагноз в большинстве случаев должен быть подтвержден генетически либо по полному симптомокомплексу болезни

при отсутствии сомнений в его наличии, что, как показывает практика, бывает крайне редко. Ввиду того что при АВЗ у большинства пациентов серьезные органические нарушения и осложнения развиваются во взрослом возрасте, именно в этот период больные нуждаются в тщательном наблюдении и лечении, требуют повышенного врачебного внимания для предотвращения серьезных последствий болезни.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и плана исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Al-Herz W, Bousgaha A, Gasanova JL. Primary Immunodeficiency Diseases: An Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014;225:162.
- Щербина АЮ. Аутовоспалительные заболевания – взгляд иммунолога. Современная ревматология. 2015;9(1):48-54 [Shcherbina AYU. Autoinflammatory diseases: An immunologist's view. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(1):48-54 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-48-54
- Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis.* 2018;0:1-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212515
- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon G, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999;97:133-44. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80721-7
- Ozen S, Demir S. Monogenic periodic fever syndromes: treatment options for the pediatric patient. *Pediatr Drugs.* 2017,19:303-11. doi: 10.1007/s40272-017-0232-6
- 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:Article ID513782, 15 p. doi: 10.1155/2013/513782
- Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;13:55-64 [Gattorno M. Auto-inflammatory diseases in children. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii.* 2014;13:55-64 (In Russ.)].
- Barron K, Athreya V, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases in: Textbook of pediatric rheumatology. Edited by Cassidy J.T. et al., 6th ed. Elsevier Saunders; 2011. P. 642-60.
- Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1177-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200549
- Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей: Учебно-методическое пособие. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 104 с. [Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. Autovospalitel'nye zabolevaniya i sindromy u detei: Uchebno-metodicheskoe posobie [Autoinflammatory diseases and syndromes in children: Teaching aid]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 104 p. (In Russ.)].
- Dinarello C. A Signal for the Caspase-1 Inflammasome Free of TLR. *Immuniti.* 2007;26:383-5. doi: 10.1016/j.immuni.2007.04.005
- Goldbach-Mansky R, Kastner DL. Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implication for common illnesses. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1141-51. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.016
- Lachmann HJ, Quartier P, So A, et al. The Emerging Role of Interleukine-1 in Autoinflammatory Diseases. *Arthritis Rheum.* 2011;63:314-24. doi: 10.1002/art.30105
- Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
- Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI веке. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил.4):5-18 [Fedorov ES, Salugina SO, Kuzmina NN. Development of the doctrine of auto-inflammatory diseases in the XXI century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(Suppl 4):5-18 (In Russ.)].
- Janeway TC, Mosenthal H. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Phys.* 1908;23:504-18.
- Reimann HA. Periodic disease a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *Jam Med Assoc.* 1948;136(4):239-44. doi: 10.1001/jama.1948.02890210023004
- Gattorno M., editor. Familial Mediterranean fever. Springer; 2015.
- Амарян ГГ, Саркисян ТФ, Айрапетян АС. Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты: Методическое пособие. Ереван; 2012 [Amaryan GG, Sarkisyan TF, Airapetyan AS. *Semeinaya sredizemnomorskaya likhoradka u detei (periodicheskaya bolezn'): klinicheskie i geneticheskie aspekty: Metodicheskoe posobie* [Familial Mediterranean fever in children (recurrent illness): clinical and genetic aspects: Toolkit]. Erevan; 2012 (In Russ.)].
- Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;0:1-8.

21. Федоров ЕС, Салугина СО, Соболева МК. Семейный случай TRAPS-синдрома в российской популяции. Современная ревматология. 2015;9(1):60-5 [Fedorov ES, Salugina SO, Soboleva MK. A familial case of TRAPS in a Russian population. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):60-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-60-65
22. Zhang S. Natural history of mevalonate kinase deficiency: a literature review. *Ped Rheumatol*. 2016;14:30.
23. Cantarini L, Vitale A, Lucherini OM, et al. Childhood versus adulthood-onset autoinflammatory disorders: myths and truths intertwined. *Rheumatismo*. 2013;65(2):55-62. doi: 10.4081/rheumatismo.2013.55
24. Ter Haar N, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendation for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546
25. Ozen S, Kuemmerle-Deschner JB, Cimaz R, et al. International retrospective chart review of treatment patterns in severe familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-associated periodic syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency / Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome. *Arthritis Care Res*. 2017;69(4):578-86. doi.org/10.1002/acr.23120
26. Gattorno M, Sormani NP, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1823-32. doi: 10.1002/art.23474
27. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28:263-76. doi: 10.1016/j.berh.2014.05.005
28. Federici S, Sormani M, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:799-805. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206580
29. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1599-605. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201271
30. Салугина СО, Каменец ЕА, Федоров ЕС и др. Результаты молекулярно-генетического скрининга мутаций генов NLRP3, TNFRSF1A, MVK у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом. Современная ревматология. 2017;11(3):33-44 [Salugina SO, Kamenets EA, Fedorov ES, et al. Results of molecular genetic screening of mutations in the NLRP3, TNFRSF1A, and MVK genes in patients with autoinflammatory diseases and systemic juvenile arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):33-43 (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2017-3-33-43
31. Von Muhlenen I, Gabay C, Finckh A, et al. NLRP3 Q703K and TNFRSF1A R92Q mutations in a patient with autoinflammatory disease. *Ped Rheumatol*. 2015;13(1):P47 (abstract). doi: 10.1186/1546-0096-13-S1-P47
32. Pelagatti MA, Meini A, Caorsi R, et al. Longterm clinical profile of children with the low-penetrance R92Q mutation of the TNFRSF1A gene. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1141-50. doi: 10.1002/art.30237
33. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3625-32. doi: 10.1002/art.30512
34. Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2013;4:351. doi: 10.3389/fimmu.2013.00351
35. Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med*. 2014;65:223-44. doi: 10.1146/annurev-med-061512-150641
36. Kuemmerle-Deschner J, Haug I. Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2013;5(6):315-9. doi: 10.1177/1759720X13502629
37. Toker O, Hashkes PJ. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Biol Targ Ther*. 2010;4:131-8.
38. Benedetti F, Gattorno M, Ben-Chetrit E, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378:1908-19. doi: 10.1056/NEJMoa1706314
39. Салугина СО, Федоров ЕС, Захарова ЕЮ, Евсикова МД. Семейный случай синдрома Muckle–Wells в российской популяции: первые успехи терапии ингибитором интерлейкина-1 канакинумабом. Современная ревматология. 2015;9(1):66-71 [Salugina SO, Fedorov ES, Zakharova EYu, Evsikova MD. A familial case of Muckle–Wells syndrome in a Russian population: The first successes of therapy with the interleukin 1 inhibitor canakinumab. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):66-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-66-71
40. Erbis G, Schmidt K, Hansmann S, et al. Living with autoinflammatory diseases: identifying unmet needs of children, adolescents and adults. *Pediatr Rheumatol*. 2018;16:81. doi: 10.1186/s12969-018-0300-7