

## Синдром дефицита мевалонаткиназы: опыт одного центра

А.Л. Козлова<sup>1</sup>, В.О. Блудова<sup>1</sup>, В.И. Бурлаков<sup>1</sup>, Е.В. Райкина<sup>1</sup>, Т.В. Варламова<sup>1</sup>, М.А. Курникова<sup>1</sup>, А.Н. Ремизов<sup>1</sup>, Г.В. Терещенко<sup>1</sup>, А.А. Моисеева<sup>1</sup>, С.А. Дибирова<sup>1</sup>, А.Л. Хорева<sup>1</sup>, А.А. Роппельт<sup>1</sup>, Ю.А. Родина<sup>1</sup>, Н.Б. Кузьменко<sup>1</sup>, А.А. Мухина<sup>1</sup>, Е.И. Калашникова<sup>2</sup>, Л.Н. Игишева<sup>3</sup>, Н.В. Мартынова<sup>4</sup>, О.В. Жогова<sup>5</sup>, С.Б. Зимин<sup>6</sup>, О.В. Барабанова<sup>6</sup>, Ю.В. Котова<sup>7</sup>, Г.А. Новичкова<sup>1</sup>, А.Ю. Щербина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
<sup>2</sup>ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» 614066, Российская Федерация, Пермь, ул. Баумана, 22  
<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России 650029, Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а  
<sup>4</sup>ГБУЗ «Тамбовская областная детская больница» 392024, Российская Федерация, Тамбов, ул. Рылеева, 80  
<sup>5</sup>ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница» 295034, Российская Федерация, Симферополь, ул. Титова, 71  
<sup>6</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения Москвы» 123317, Российская Федерация, Москва, Шмитовский проезд, 29  
<sup>7</sup>ГБУЗ МО «Детский клинический многопрофильный центр Московской области» 141009, Российская Федерация, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24а, стр. 1

**Целью** данного исследования явилось проведение анализа клинических, лабораторных и молекулярно-генетических данных 26 пациентов (15 мальчиков, 11 девочек) с диагнозом синдром дефицита мевалонаткиназы (MKD, mevalonate kinase deficiency).

**Материал и методы.** Медиана возраста манифестации MKD составляла 1,5 мес. Клинические проявления и тяжесть течения заболевания были крайне разнообразны: от изменений, напоминавших синдром Маршалла, до тяжелых системных нарушений с дыхательной недостаточностью, гепатоспленомегалией и панцитопенией.

**Результаты.** Во всех случаях у пациентов выявлены гомозиготные/компаунд-гетерозиготные мутации гена *MVK*, включая 10 впервые описанных вариантов. У всех 20 пациентов, получавших терапию ингибитором ИЛ-1 в течение периода, достаточного для оценки эффективности, можно констатировать стабилизацию состояния, но только у 17 из них — полную лекарственную ремиссию.

**Ключевые слова:** аутовоспалительный синдром, гипер-IgD-синдром, мевалонаткиназа, мевалоновая ацидурия, *MVK*, периодические синдромы, дети

**Для цитирования:** Козлова АЛ, Блудова ВО, Бурлаков ВИ, Райкина ЕВ, Варламова ТВ, Курникова МА, Ремизов АН, Терещенко ГВ, Моисеева АА, Дибирова СА, Хорева АЛ, Роппельт АА, Родина ЮА, Кузьменко НБ, Мухина АА, Калашникова ЕИ, Игишева ЛН, Мартынова НВ, Жогова ОВ, Зимин СБ, Барабанова ОВ, Котова ЮВ, Новичкова ГА, Щербина АЮ. Синдром дефицита мевалонаткиназы: опыт одного центра. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):326–334.

### MEVALONATE KINASE DEFICIENCY SYNDROME: SINGLE CENTER EXPERIENCE

Anna L. Kozlova<sup>1</sup>, Viktoria O. Bludova<sup>1</sup>, Vasily I. Burlakov<sup>1</sup>, Elena V. Raykina<sup>1</sup>, Tatiana V. Varlamova<sup>1</sup>, Maria A. Kurnikova<sup>1</sup>, Andrey N. Remizov<sup>1</sup>, Galina V. Tereshchenko<sup>1</sup>, Anna A. Moiseeva<sup>1</sup>, Suna A. Dibirova<sup>1</sup>, Anna L. Khoreva<sup>1</sup>, Anna A. Roppelt<sup>1</sup>, Yulia A. Rodina<sup>1</sup>, Natalia B. Kuzmenko<sup>1</sup>, Anna A. Mukhina<sup>1</sup>, Elena I. Kalashnikova<sup>2</sup>, Liudmila N. Igisheva<sup>3</sup>, Nadezhda V. Martynova<sup>4</sup>, Olga V. Zhogova<sup>5</sup>, Sergey B. Zimin<sup>6</sup>, Olga V. Barabanova<sup>6</sup>, Yulia V. Kotova<sup>7</sup>, Galina A. Novichkova<sup>1</sup>, Anna Yu. Shcherbina<sup>1</sup>

The **aim** of this study was to analyze the clinical, laboratory and molecular genetic data of 26 patients (15 boys, 11 girls) diagnosed with mevalonate kinase deficiency syndrome (MKD).

**Subjects and methods.** The age of MKD manifestation ranged from 0 to 30.0 months (M – 1.5 months). Clinical manifestations and their severity were extremely diverse: from symptoms resembling Marshall's syndrome to severe systemic manifestations with respiratory failure, hepatosplenomegaly and pancytopenia.

**Results/Conclusion.** All patients had homozygous/compound-heterozygous mutations in the *MVK* gene, including 10 newly described variants. In all 20 patients, who have been treated with IL-1 inhibitors long enough to assess the effect of the treatment, drastic improvement of the condition was noted, but only in 17/20 patients achieved full remission.

**Key words:** autoinflammatory syndrome, hyper IgD syndrome, mevalonate kinase, mevalonic aciduria, *MVK*, periodic syndrome, children

**For citation:** Kozlova AL, Bludova VO, Burlakov VI, Raykina EV, Varlamova TV, Kurnikova MA, Remizov AN, Tereshchenko GV, Moiseeva AA, Dibirova SA, Khoreva AL, Roppelt AA, Rodina YuA, Kuzmenko NB, Mukhina AA, Kalashnikova EI, Igisheva LN, Martynova NV, Zhogova OV, Zimin AV, Barabanova OV, Kotova YuV, Novichkova GA, Shcherbina AYU. Mevalonate kinase deficiency syndrome: Single center experience. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):326–334 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2021-326-334

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) — это гетерогенная группа редких, в основном генетически детерминированных болезней, обусловленных дисрегуляцией врожденного звена иммунитета [1]. АВЗ сопровождаются, как правило, лихорадкой, признаками системного воспаления и другими симптомами, схожими с проявлениями ревматических заболеваний [2]. Согласно классификации IUIS (International Union of Immunological Societies — Международный союз иммунологических сообществ), АВЗ

относятся к первичным иммунодефицитным состояниям [3], однако такие больные нередко наблюдаются не только иммунологами, но и ревматологами, а также другими специалистами в зависимости от преобладающих симптомов и органических поражений.

Синдром дефицита мевалонаткиназы (MKD, mevalonate kinase deficiency) — редкое АВЗ, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу и вызвано мутациями в гене *MVK* [4]. Исторически клинические проявления MKD делили на синдром гипер-

иммуноглобулинемии D (HIDS, hyper IgD syndrome) как более легкую форму течения и мевалоновую ацидурию (MVA, mevalonic aciduria) — как более тяжелую форму [5, 6]. Однако в настоящее время в мировой литературе все чаще встречается общий термин — MKD, что связано с отсутствием четких критериев разделения этих форм заболевания, разнообразием клинических и лабораторных проявлений, а также стремлением к молекулярной, а не фенотипической классификации генетически обусловленных заболеваний [7–9]. К основным клиническим проявлениям MKD относятся рецидивирующие фебрильные приступы, сопровождающиеся лимфаденопатией, желудочно-кишечными симптомами, артралгиями, миалгиями, кожными высыпаниями, афтозными элементами, реже — полисерозитом и цитопениями [5, 8]. В связи с этим пациенты с MKD до уточнения основного диагноза могут наблюдаться инфекционистами или гематологами.

Патогенез MKD не до конца расшифрован, однако имеющиеся на сегодня экспериментальные данные свидетельствуют о том, что дефицит мевалонаткиназы приводит к недостаточному синтезу изопреноидов в цепи биосинтеза стерола, что в свою очередь через серию регуляторных механизмов ведет к нарушению функции малых ГТФаз, RhoA и Rac1 [10, 11]. Результатом их избыточной активности является ряд провоспалительных внутриклеточных феноменов, таких как активация каспазы-1 и NLRP3 инфламмосомы, нарушение митохондриальной стабильности и аутофагии, а также других изменений, совокупно приводящих к избыточной продукции ряда провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и другие [4, 12, 13].

Общепринятых схем лечения MKD в настоящее время не существует. Есть ряд публикаций, обобщающих разнообразные подходы к терапии, клинические и генетические характеристики пациентов с MKD [14–16], однако на территории Российской Федерации анализ такой большой группы больных проводится впервые.

В статье представлены клинические, лабораторные и молекулярно-генетические характеристики пациентов с MKD, а также оценка эффективности и безопасности проводимой им терапии.

## Пациенты и методы

### Пациенты

Включались больные MKD, наблюдавшиеся в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева с 2012 по май 2020 г. Диагноз поставлен на основании клинической картины и во всех случаях подтвержден молекулярно-генетически.

### Молекулярно-генетические исследования

Геномная ДНК выделялась из образцов цельной венозной крови согласно протоколу производителя. Выявление герминальных вариантов в гене *MVK* осуществлялось с помощью прямого секвенирования по Сэнгеру или высокопроизводительного секвенирования с использованием коммерческих или самостоятельных таргетных панелей.

Для оценки патогенности найденных генетических вариантов применялись программы предсказания патогенности замен аминокислот (SIFT, PROVEAN, PolyPhen-2, MutationTaster, UMD Predictor), а также программы оценки потенциального эффекта изменений в сайтах сплайсинга или регионах, прилежащих к сайту сплайсинга (ASSP и HSF 3.0). Выявленные генетические варианты были описаны в соответствии с референсными последовательностями гена *MVK*: NM\_000431, ENST00000228510. Обозначения вариантов приведены в соответствии с номенклатурой, принятой HGVS (Human Genome Variation Society).

Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы данные международного проекта gnomAD. Их клиническая релевантность оценивалась с помощью баз данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Human Gene Mutation Database (HGMD), Leiden Open Variation Database (LOVD), данных международного молекулярно-генетического регистра наследственных АВЗ INFEVERS [17], а также литературных данных.

Заключение о клинической значимости найденных вариантов дано с учетом рекомендаций Американской коллегии медицинской генетики и геномики (ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics).

### Оценка тяжести заболевания

Оценка тяжести течения заболевания, а также эффективности проводимой терапии проводилась с применением индекса AIDAI (Autoinflammatory Disease Activity Index) [18]. Также использовалась оценочная шкала ответа на терапию: полный ответ (полный контроль над клиническими и лабораторными параметрами); частичный ответ (стойкость некоторых клинических проявлений и/или отклонение лабораторных показателей); нет ответа (отсутствие какого-либо существенного влияния на течение заболевания). Эффективность проводимой патогенетической терапии оценивалась через 6 месяцев после первого введения ингибитора ИЛ-1.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и статистического пакета R 3.4 (R Core Team, Австрия). Для описания количественных данных использовались абсолютные значения признака, проценты,

<sup>1</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology 117997, Russian Federation, Moscow, Samory Mashela str., 1  
<sup>2</sup>Perm Region Children's Clinical Hospital 614066, Russian Federation, Perm, Baumana str, 22  
<sup>3</sup>Kemerovo State Medical University 650029, Russian Federation, Kemerovo, Voroshilova str, 22A  
<sup>4</sup>Tambov Regional Children's Hospital 392024, Russian Federation, Tambov, Ryleeva str, 80  
<sup>5</sup>Krim Republican Children's Clinical Hospital 295034, Russian Federation, Simferopol, Titova str, 71  
<sup>6</sup>Children's City Clinical Hospital N 9 named after G.N. Speransky 123317, Russian Federation, Moscow, Shmitovskiy road, 29  
<sup>7</sup>Children's Clinical Multidisciplinary Hospital of the Moscow Region 141009, Russian Federation, Moscow Region, Mytishchi, Komintern str, 24A, build. 1

**Контакты:** Козлова Анна Леонидовна, [annamax-99@mail.ru](mailto:annamax-99@mail.ru)

**Contacts:** Anna Kozlova, [annamax-99@mail.ru](mailto:annamax-99@mail.ru)

**Поступила** 04.11.2020  
**Принята** 24.05.2021

медиана и среднее арифметическое с указанием соответственно разброса и стандартного отклонения. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,01$ .

Работа была одобрена этическим комитетом НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева.

### Результаты исследования

#### Клиническая характеристика пациентов

В исследование были включены 26 пациентов с МКД из 22 семей (15 – мужского пола, 11 – женского). Медиана возраста начала заболевания составила 1,5 мес., у 11 пациентов заболевание манифестировало с самого рождения. Медиана возраста установления диагноза составила 4,9 (0,2–17,0) года, задержки диагностики – 4,4 (0,2–16,7) года.

У всех пациентов отмечались эпизоды лихорадки (рис. 1) продолжительностью от 3 до 8 дней. У 7 детей лихорадка возникала каждые 2 недели, у 4 детей один эпизод лихорадки практически «переходил» в другой с небольшим «светлым» афебрильным или субфебрильным промежутком в 3–4 дня. У 25 детей на фоне приступа отмечалось

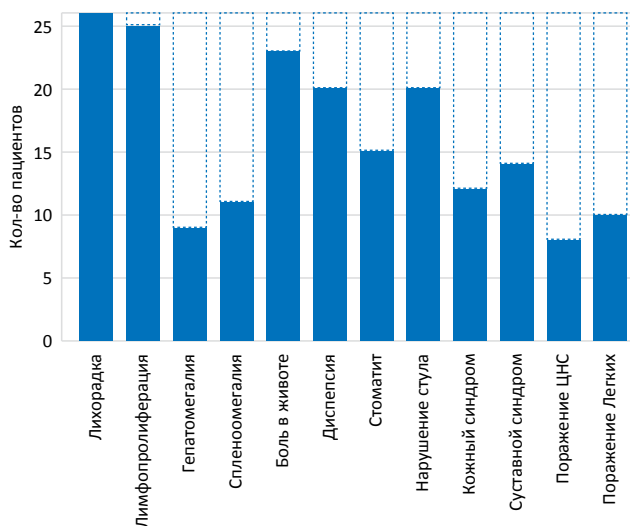


Рис. 1. Клинические проявления МКД у пациентов, включенных в исследование (N=26)

увеличение периферических лимфоузлов, в основном шейной группы.

У 23 пациентов во время приступа отмечалась выраженная боль в животе, у 20 – неоформленный и учащенный стул вплоть до диареи, 1 пациента, напротив, с рождения беспокоили запоры длительностью до 7 дней.

У 20 больных имелись диспептические расстройства в виде тошноты и/или рвоты, у 15 – афтозный стоматит. Кожные изменения наблюдались только у 12 детей и варьировали от единичных пятнистых элементов до яркой и обильной сыпи (пятнисто-папулезной, кореподобной, розеолезной или анулярной; рис. 2А–Г). У 1 пациента в период приступа развивались выраженный отек и гиперемия верхнего и нижнего века одного глаза. Отек был настолько сильным, что ребенок не мог открыть пораженный глаз (рис. 2Д). Мышечно-суставные проявления в виде артралгий, артрита, мышечных болей во время приступа, а иногда и в межприступный период отмечались у 14 детей. У 8 больных отмечено поражение центральной нервной системы в виде разной степени умственной отсталости; 2 пациента страдали эпилепсией, требовавшей приема противосудорожных препаратов. У 1 пациента на фоне атрофии коры мозжечка (рис. 3) развилась атаксия, еще



Рис. 2. Кожный синдром при МКД в период обострения. А–Г – типичная сыпь; Д – отек и гиперемия верхнего и нижнего века, Е – проявления геморрагического васкулита

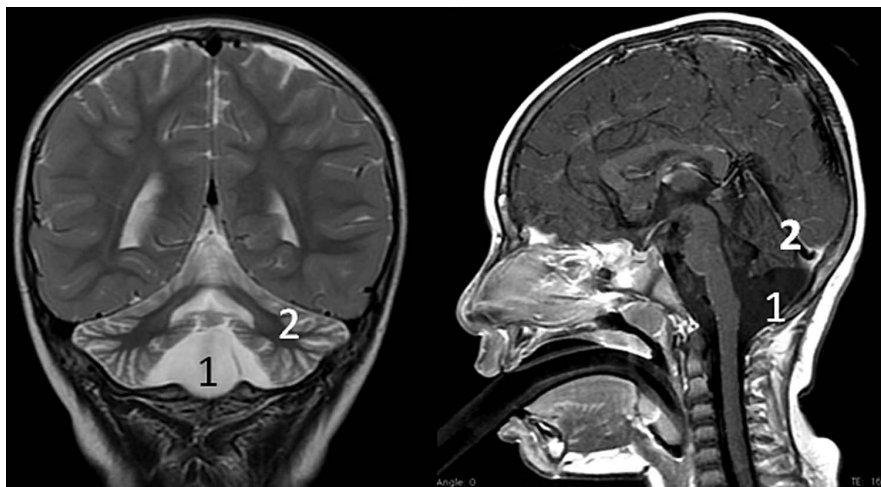


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента, страдающего МКД с атаксически-миопатическим синдромом на фоне атрофии коры мозжечка: 1 – расширение базальных цистерн мозга; 2 – признаки атрофии коры мозжечка



у одного – двигательные нарушения в виде нижнего смешанного парализа на фоне миопатического синдрома. Неврологическая симптоматика стала следствием длительных некупируемых или плохо контролируемых приступов и расценена нами как осложнение МКД.

Изолированная спленомегалия наблюдалась у 11 пациентов, гепатомегалия – у 9, гепатоспленомегалия – у 6. Эти изменения выявлены клинически и подтверждены инструментальными методами исследования. Синдром цитолиза с развитием хронического гепатита развился у 2 детей.

У 10 больных приступы МКД сопровождались проявлениями со стороны легких (пневмонит с признаками дыхательной недостаточности, плеврит; рис. 4).

У 1 ребёнка, который не получал лечения вследствие отказа родителей, развился геморрагический васкулит с поражением кожи (рис. 2Е) и кишечника с последующим формированием некроза кишечника, что потребовало проведения оперативного вмешательства и выведения колостомы.

У 1 пациентки, не получавшей патогенетической терапии, исходом заболевания стал амилоидоз почек, подтвержденный гистологически.

Особого внимания заслуживает тот факт, что до постановки диагноза приступы МКД у многих пациентов классифицировались как тяжелое инфекционное заболевание с выявлением значимых инфекционных агентов: у 5 пациентов – в стуле (*Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Giardia lamblia*, *Rotavirus*), у 1 – при бронхо-альвеолярном лаваже (*Pseudomonas aeruginosa*), у 1 – в крови (*Klebsiella pneumoniae*), у 1 – на слизистой вульвы (*Herpes simplex*). В связи с этим больные направлялись в иммунологический центр с подозрением на комбинированный первичный иммунодефицит.

#### Лабораторные данные

Во время приступа у подавляющего большинства детей наблюдались повышение уровня острофазовых белков крови, лейкоцитоз, гипергаммаглобулинемия (табл. 1). У 2 пациентов отмечалась тенденция к лейкопении, у 1 развился агранулоцитоз, у 4 – тромбоцитопения.

#### Молекулярно-генетическая характеристика больных

Все пациенты имели биаллельные мутации в гене *MVK* в гомозиготном ( $n=1$ ) или компаунд-гетерозиготном ( $n=25$ ) состоянии. Мутации локализовались почти во всех экзонах (кроме некодирующего экзона 1 и экзона 7), а также в 8-м интроне (рис. 5).

Самый частый, ранее описанный как «горячая точка», патогенный вариант V377I выявлен в 10 случаях в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими мутациями и в 1 случае – в гомозиготном состоянии. Кроме варианта V377I, несколько других генетических вариантов также встречались неоднократно. Так, варианты N205D, L315Gfs\*51 и A334T выявлены в 3 генотипах, варианты A28V, L70Gfs\*9, G202\* и V250I – в двух.

Нами выявлено 10 генетических вариантов (C152R, K26=, A28V, W188G, G202\*, L70Gfs\*9, c.768+1G>A, D204H, G336D, I271V) в гене *MVK*, которые ранее не были описаны в научной литературе при МКД [19]. При этом четыре из них – A28V, L70Gfs\*9, W188G, G202\* – встретились в нашем исследовании по два раза.

На основании сопоставления клинической картины, лабораторных данных и характеристик генетических

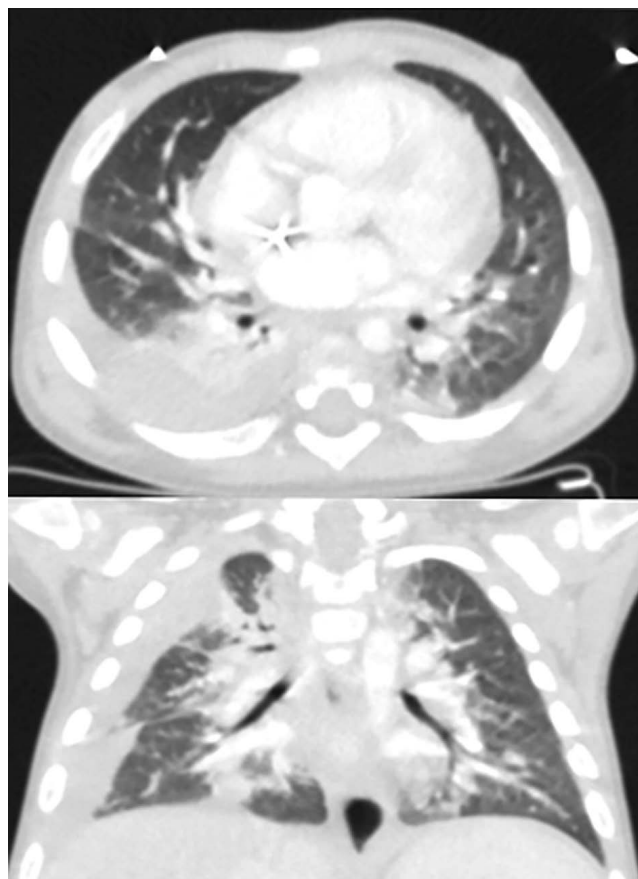


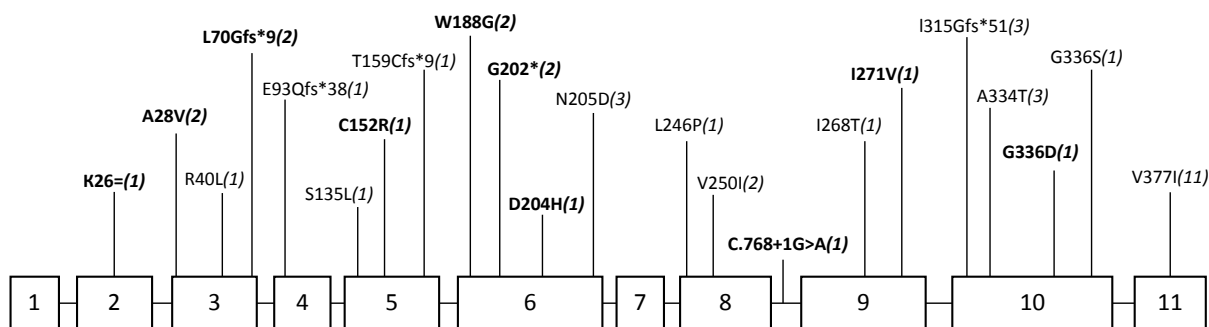
Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием. Признаки инфильтративных изменений в легких и гидроторакс у пациента с МКД до начала патогенетической терапии.

вариантов, согласно критериям ACMG, все ранее не описанные в литературе замены были расценены нами как клинически значимые.

Интересно, что у 3 пациентов исследуемой группы были дополнительно выявлены генетические варианты в генах, ответственных за развитие других АВЗ, также относящихся к группе инфламмасомопатий. Так, у 1 ребенка в гене *MEFV* обнаружены два варианта в компаунд-гетерозиготном состоянии: K695R (упоминавшийся ранее как вероятно патогенный) и E148Q (расцененный как полиморфизм с возможной функциональной значимостью) [20]. У второго пациента был выявлен гетерозиготный вариант в гене *TNFRSF1A* R121Q, у третьего – гетерозиготный

Таблица 1. Лабораторные данные пациентов с МКД до назначения терапии ( $n=26$ )

Показатель	Значение, Ме (min–max)
Гемоглобин, г/л	105,0 (55,0–134,0)
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	18,0 (2,0–35,0)
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	14,1 (0,17–32,1)
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	238,0 (44,0–672,0)
СО <sub>2</sub> , мм/ч	86,0 (7,0–210,0)
СРБ, мг/л	95,5 (13,0–285,0)
IgM, г/л	1,66 (0,27–5,71)
IgG, г/л	13,30 (7,62–26,90)
IgA, г/л	2,69 (0,25–4,42)



**Рис. 5.** Схематическое расположение выявленных мутаций в гене *MVK* у пациентов с *MKD*. Замены, не описанные в базе данных *INFEVERS* и выявленные у пациентов с *MKD* в нашем исследовании, выделены жирным шрифтом, в скобках указано число наблюдений

**Таблица 2.** Характеристика терапии у пациентов с *MKD* до назначения ингибиторов ИЛ-1

Препарат	n	Ответ		
		Полный	Неполный	Нет
НПВП	26	0	0	26
ГК	16	0	15	1
Метотрексат	3	0	0	3
Колхицин	2	0	0	2
ВВИГ	4	0	0	4
Ингибиторы ФНО-α	4	0	1	3

**Примечание:** НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

**Таблица 3.** Терапия ингибиторами ИЛ-1

Препарат	n	Доза (мг/кг), M±m	Режим
Анакинра	4	5,80±1,74	Ежедневно
	16	4,83±2,11	Каждые 8 недель
Канакинумаб	4	5,03±1,35	Каждые 6 недель
	13	5,87±2,84	Каждые 4 недели
	1	4,0	Каждые 3 недели

**Таблица 4.** Нежелательные явления на фоне терапии ингибиторами ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб) у пациентов с синдромом дефицита мевалонаткиназы (n=23)

Нежелательное явление	n
Местная реакция	4
Нейтропения	1
Недостаточная эффективность проводимой терапии	3

вариант в гене *NLRP3* Q703K (многократно описанные в литературе как низкопенетрантные мутации) [21, 22]. Влияние указанных вариантов на клиническую картину остается неизвестным, течение заболевания у этих больных не имело каких-то дополнительных особенностей по сравнению с остальными.

Среди исследованных семей был один близкородственный брак, а также 4 семейных случая из 2 семей. Интересно, что течение заболевания у сиблингов различалось по тяжести симптомов, частоте приступов, а также возрасту манифестации.

#### Лечение

До постановки диагноза *MKD* пациенты получали самую разнообразную терапию. Всем неоднократно назначались курсы антибиотиков широкого спектра действия.

Для купирования лихорадки все принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (табл. 2), 15 использовали глюкокортикоиды (ГК) для купирования приступов, однако они продолжали беспокоить. 3 пациентам назначался метотрексат, 1 – колхицин, 4 – внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), без видимого эффекта. Четыре пациента получали ингибиторы ФНО-α, у одного из них эта терапия позволила добиться длительной стабилизации состояния, у остальных оказалась абсолютно неэффективной (табл. 2).

23 больным после верификации диагноза были назначены ингибиторы ИЛ-1 (рис. 6, табл. 3). 4 ребенка изначально получали анакинру в средней дозе 5,8 мг/кг/сут. У 2 детей это лечение проводилось более 2 лет, у одного – 10 дней, еще у одного – 14 дней. Терапия позволила добиться прогрессивного улучшения состояния и в 2 случаях – лекарственной ремиссии. Смена препарата не была связана с терапевтическими аспектами или непереносимостью, серьезных нежелательных явлений на фоне терапии анакинрой также отмечено не было. В последующем дети продолжили лечение другим ингибитором ИЛ-1, канакинумабом. Схема его применения в каждом конкретном случае подбиралась индивидуально: она прежде всего зависела от тяжести течения заболевания, выраженности приступов и их продолжительности. Для 16 пациентов изначально был выбран режим терапии 1 раз в 8 недель со средней дозой канакинумаба 4,8 мг/кг, подкожно. Этот режим сохранился для 6 пациентов, в остальных случаях требовалась модификация терапии (рис. 6). У всех 23 больных, получающих ингибиторы ИЛ-1, отмечена стабилизация состояния, а у 17 из них – полная лекарственная ремиссия. У 3 детей лечение было недостаточно эффективным и еще у трех период наблюдения был недостаточным (рис. 6, табл. 3). Трое детей не получали ингибиторы ИЛ-1 в силу разных обстоятельств: у одного из них диагноз был верифицирован посмертно, второму препарат был недоступен (гражданин другого государства), родители третьего отказались от терапии. Летальный исход у пациента, не получавшего ингибиторы ИЛ-1 в связи с их недоступностью, зафиксирован в 2004 г. Его причиной стала полиорганный недостаточность, развившаяся на фоне амилоидоза почек и синдрома активации макрофагов, несмотря на длительную терапию ГК.

Неблагоприятных реакций, требующих отмены терапии, за весь период наблюдения нами отмечено не было (табл. 4). У 4 пациентов при начальных введениях анакинры (в первые 5–7 дней) отмечалась местная реакция в виде локальной гиперемии, припухлости, болезненности.

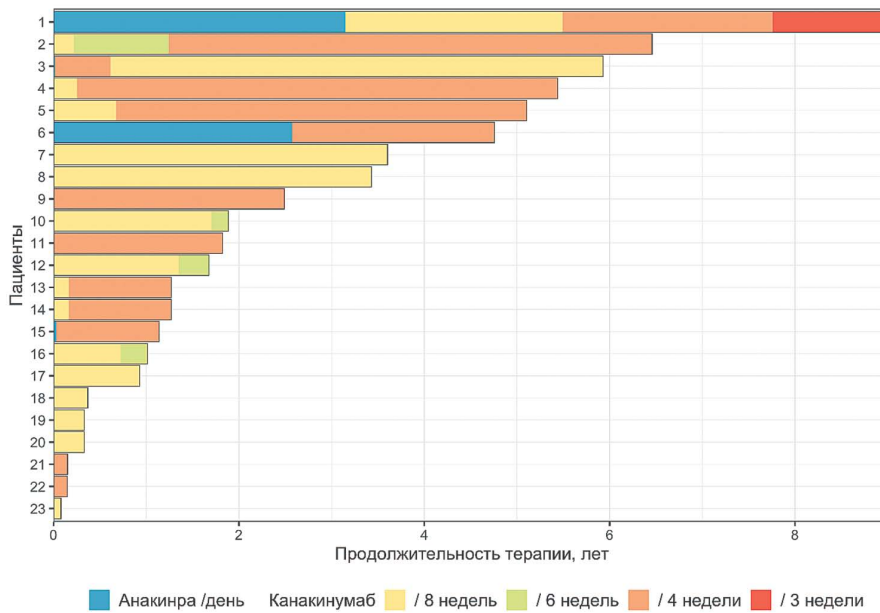


Рис. 6. Режимы терапии ингибиторами ИЛ-1, модификация и продолжительность наблюдения у пациентов с МКД

Местные проявления купировались самостоятельно в течение суток, дополнительной терапии не требовалось. У 1 ребенка на фоне терапии канакинумабом отмечено однократное снижение числа нейтрофилов до 1100 в мкл. Учащения инфекционных эпизодов отмечено не было.

Оценка эффективности терапии свидетельствует о ее выраженном положительном эффекте. Медиана значения индекса AIDAI до лечения составила 68 (25–121), а через 6 мес. после назначения ингибиторов ИЛ-1 – 4 (2–10) (рис. 7). К этому времени лабораторные показатели нормализовались (рис. 8).

У 3 пациентов (П.1, П.9, П.15) несмотря на лечение канакинумабом сохранялись эпизоды лихорадки, нарушения стула, боли в животе, лимфопролиферация и повышение острофазовых показателей неоднократно проводилась коррекция дозы (максимально – до 13 мг/кг), сокращались интервалы между инъекциями (до 3 недели), что привело к снижению частоты обострений, но в настоящее время ни в одном из этих случаев не достигнута лекарственная ремиссия (рис. 6). Учитывая недостаточную эффективность

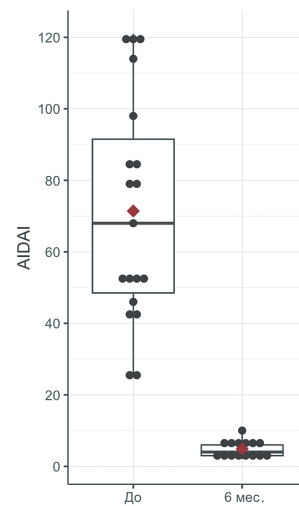


Рис. 7. Динамика индекса AIDAI на фоне терапии ингибиторами ИЛ-1 (n=20; p<0,01)

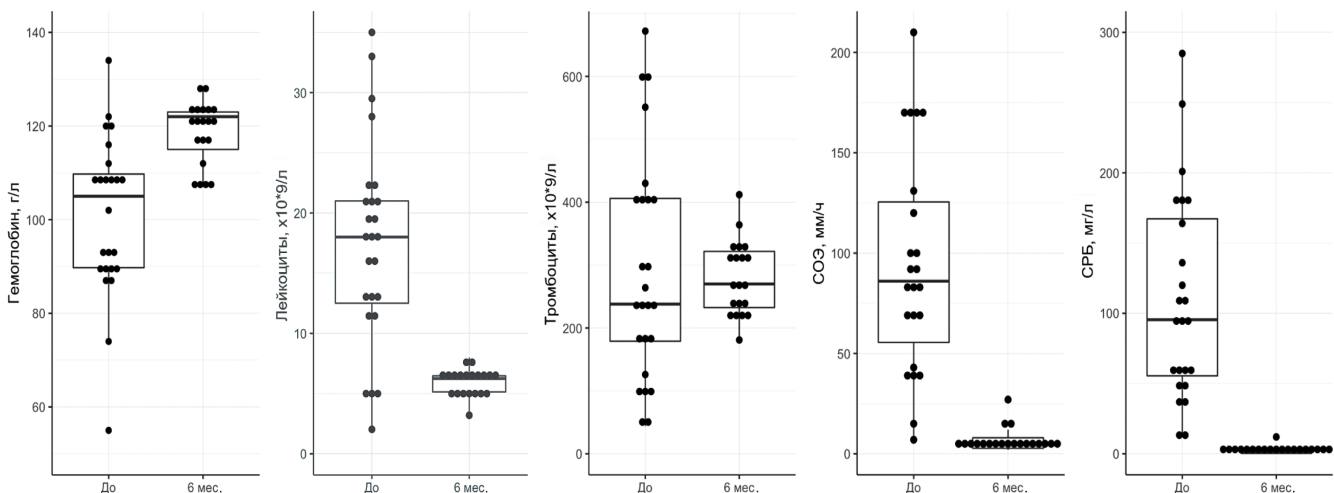


Рис. 8. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии ингибиторами ИЛ-1 (n=20; p<0,01)

проводимой терапии и вероятность прогрессирования заболевания, принято решение о проведении в ближайшее время аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

### Обсуждение

МКД является редкой патологией, манифестирующей в раннем детском возрасте, часто имеющей тяжелые клинические проявления и неблагоприятный прогноз в отсутствие специфической патогенетической терапии.

В ряде случаев МКД трудно диагностировать ввиду неспецифической симптоматики, плохой осведомленности различных медицинских специалистов о данной нозологии и методах ее лечения. Интересно, что многие из описанных нами пациентов были направлены в иммунологический центр третьего уровня в связи с наличием клинической картины частых и тяжелых инфекционных заболеваний, под маской которых развивались воспалительные эпизоды МКД. При этом выявление в различных биологических средах целого ряда патогенов, наличие цитопении и изменений, которые выявлялись у некоторых пациентов при иммунологических исследованиях, лишь подтверждали версию о наличии у них «классического» комбинированного иммунодефицитного состояния. Надо сказать, что вопрос о роли инфекционных агентов в развитии приступов МКД остается открытым. У некоторых пациентов с МКД описаны тяжелые инфекционные эпизоды и дефекты гуморального звена иммунитета, требовавшие заместительной терапии иммуноглобулинами [23]. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с МКД заслуживает, на наш взгляд, дальнейшего изучения.

К специфическим лабораторным тестам, помогающим верифицировать диагноз, можно отнести определение уровня мевалоновой кислоты в моче [24, 25] и активности фермента мевалонаткиназы в крови или клетках кожи [26]. Эти методы позволяют диагностировать МКД уже на ранней стадии. В то же время определение уровня IgD в крови не имеет значения для диагностики, так как данный показатель не связан с патогенезом заболевания и тяжестью клинических проявлений, несмотря на использование его в прежнем названии синдрома (HIDS, hyper IgD syndrome – гипер-IgD-синдром) [4, 19, 27].

У 4 пациентов в нашем исследовании заболевание манифестировало с симптомов, напоминающих синдром Маршалла (периодическая лихорадка, налеты на миндалинах, увеличение шейных лимфоузлов) с положительным эффектом при назначении ГК, однако в последующем структура приступов менялась, и эффект ГК был утрачен. У 1 пациента с уже диагностированным МКД отмечалась недостаточная эффективность проводимой патогенетической терапии и сохранялась симптоматика, характерная для синдрома Маршалла, которая была купирована при использовании ГК.

В настоящее время нет стандартов лечения МКД. НПВП в сочетании с ГК снижают выраженность и продолжительность лихорадочных приступов [4]. Эта терапия может быть эффективной в течение достаточно долгого времени при нетяжелых формах МКД. Однако со временем развивается множество нежелательных явлений, связанных с длительным применением ГК, и эффективность лечения снижается [4, 28], что и было отмечено у наших пациентов. Частичное улучшение состояния было описано

на фоне терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб), но достигнутый благоприятный эффект со временем теряется [4, 16, 28, 29]. Описаны случаи успешной терапии ингибитором ИЛ-6 (тоцилизумаб) у пациентов с МКД, резистентным к ранее проводимой терапии ингибитором ИЛ-1 [30]. Недостаток изопреноидов приводит к увеличению секреции ИЛ-1, поэтому терапия ингибиторами ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб) приводит к снижению частоты и степени выраженности воспалительных атак, вплоть до полной клинико-лабораторной ремиссии [10, 31, 32]. В 2016 г. завершилось клиническое исследование CLUSTER (Canakinumab Pivotal Umbrella Study in Three Hereditary Periodic Fevers), одной из целей которого была оценка эффективности и безопасности канакинумаба при МКД/HIDS [33, 34]. По результатам клинического исследования уже на 16-й неделе наблюдения терапия была эффективна у 57% больных МКД [34, 35]. С 2016 г. канакинумаб зарегистрирован в РФ по показанию МКД/HIDS [30]. Также есть литературные данные о 6 случаях ТГСК при МКД [37–39]. У одного больного после ТГСК с формированием полного донорского химеризма отмечено возвращение изначального симптомокомплекса, но с более легким течением и с ответом на терапию ингибитором ИЛ-1 [40].

Пациенты, включенные в наше исследование, демонстрировали быстрый и стойкий ответ на терапию ингибиторами ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб), однако не у всех из них зафиксирована полная клинико-лабораторная ремиссия.

Развитие лабораторных методов диагностики, включая молекулярно-генетические, способствует более раннему выявлению заболевания и разработке патогенетических подходов к лечению пациентов с МКД. Необходимо отметить, что в исследуемой группе мутации были равномерно распределены по всему гену *MVK*. Поэтому при подозрении на МКД необходимо провести полное исследование гена, не ограничиваясь оценкой лишь часто встречающихся мутаций.

В заключение хочется сказать, что диагностика и лечение пациентов с МКД требуют комплексного подхода и являются мультидисциплинарными задачами. Ввиду неоднозначной клинико-лабораторной картины пациенты могут длительное время наблюдаться с подобными аутовоспалительными синдромами, включая синдром Маршалла и ФНО- $\alpha$ -ассоциированный периодический синдром (TRAPS), что имело место соответственно у 5 и 2 наших пациентов. Выявление гипоморфных мутаций генов, отвечающих за АВЗ, у пациентов с тяжелым течением заболевания требует, на наш взгляд, дальнейшего поиска генетических дефектов, отвечающих за данную симптоматику.

### *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 статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Козлова АЛ, Бурлаков ВИ, Щербина АЮ. Аутовоспалительные заболевания. *Педиатрия*. 2019;98(3):227-234. [Kozlova AL, Burlakov VI, Shcherbina AYU. Autoinflammatory diseases. *Pediatrics*. 2019;98(3):227-234 (In Russ.).]
2. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed*. 2004;75(2):92-99.
3. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24-64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x
4. Козлова АЛ, Варламова ТВ, Зимин СБ, Новичкова ГА, Щербина АЮ. Опыт ведения больных с гипер-IgD-синдромом (синдромом дефицита мевалонаткиназы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016;15(1):46-53. [Kozlova AL, Varlamova TV, Zimin SB, Novichkova GA, Shcherbina AYU. Experience in the management of patients with hyper IgD syndrome (mevalonate kinase deficiency syndrome). *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology = Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2016;15(1):46-53 (In Russ.).]
5. van der Burgh R, Ter Haar NM, Boes ML, Frenkel J. Mevalonate kinase deficiency, a metabolic autoinflammatory disease. *Clin Immunol*. 2013;147:197-206. doi: 10.1016/j.clim.2012.09.011
6. Bader-Meunier B, Florin B, Sibilia J, Acquaviva C, Hachulla E, Grateau G, et al. Mevalonate kinase deficiency: A survey of 50 patients. *Pediatrics*. 2011;128:e152-e159. doi: 10.1542/peds.2010-3639
7. Federici S, Vanoni F, Ben-Chetrit E, Cantarini L, Frenkel J, Goldbach-Mansky R, et al.; Eurofever and the Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). An international Delphi survey for the definition of new classification criteria for familial mediterranean fever, mevalonate kinase deficiency, TNF receptor-associated periodic fever syndromes, and cryopyrin-associated periodic syndrome. *J Rheumatol*. 2019;46(4):429-436. doi: 10.3899/jrheum.180056
8. Jeyaratnam J, Ter Haar N, Lachmann H, Simon A, Brogan P, Doglio M, et al. Genetic and phenotypic characteristics of 114 patients with mevalonate kinase deficiency. *Pediatr Rheumatol*. 2015;13(Suppl 1):25. doi: 10.1186/1546-0096-13-S1-P25
9. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, Kastner DL, Lachmann HJ, Touitou I, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the AIDs Delphi study participants. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): A Delphi study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1558-1565. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212515
10. Stoffels M, Jongekrijg J, Remijn T, Kok N, van der Meer JW, Simon A. TLR2/TLR4-dependent exaggerated cytokine production in hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(2):363-368. doi: 10.1093/rheumatology/keu341
11. Kuijk LM, Mandey SH, Schellens I, Waterham HR, Rijkers GT, Coffey PJ, et al. Statin synergizes with LPS to induce IL-1beta release by THP-1 cells through activation of caspase-1. *Mol Immunol*. 2008;45(8):2158-2165.
12. Frenkel J, Rijkers GT, Mandey SH, Buurman SW, Houten SM, Wanders RJ, et al. Lack of isoprenoid products raises ex vivo interleukin-1beta secretion in hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002;46(10):2794-2803.
13. Favier LA, Schulert GS. Mevalonate kinase deficiency: Current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2016;9:101-110.
14. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, Simon A, Brogan PA, Doglio M, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and Eurofever Project. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: A series of 114 cases from the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(11):2795-2805. doi: 10.1002/art.39763
15. van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, van der Meer JW, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:301-310. doi: 10.1097/MD.0b013e318190cfb7
16. Tanaka T, Yoshioka K, Nishikomori R, Sakai H, Abe J, Yamashita Y, et al. National survey of Japanese patients with mevalonate kinase deficiency reveals distinctive genetic and clinical characteristics. *Mod Rheumatol*. 2019;29(1):181-187. doi: 10.1080/14397595.2018.1442639
17. Международный молекулярно-генетический регистр наследственных аутовоспалительных заболеваний [International molecular genetic registry of hereditary autoinflammatory diseases (In Russ.)]. URL: <https://infèvres.umai-montpellier.fr/web/index.php> (Дата доступа: 04.11.2020).
18. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J, et al. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2168-2173.
19. Celsi F, Tommasini A, Crovella S. "Hyper-IgD syndrome" or "mevalonate kinase deficiency": An old syndrome needing a new name? *Rheumatol Int*. 2014;34:423-424.
20. Cekin N, Akyurek ME, Pinarbasi E, Ozen F. MEFV mutations and their relation to major clinical symptoms of familial mediterranean fever gene. 2017;626:9-13. doi: 10.1016/j.gene.2017.05.013
21. Ruiz-Ortiz E, Iglesias E, Soriano A, Buján-Rivas S, Español-Rego M, Castellanos-Moreira R, et al. Disease phenotype and outcome depending on the age at disease onset in patients carrying the R92Q low-penetrance variant in *TNFRSF1A* gene. *Front Immunol*. 2017;8:299. doi: 10.3389/fimmu.2017.00299
22. Naselli A, Penco F, Cantarini L, Insalaco A, Alessio M, Tommasini A, et al. Clinical characteristics of patients carrying the Q703K variant of the NLRP3 gene: A 10-year multicentric national study. *J Rheumatol*. 2016;43(6):1093-1100. doi: 10.3899/jrheum.150962
23. Sornskrin M, Wenner K, Ganschow R. B cell cytopenia in two brothers with hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Eur J Pediatr*. 2009;168(7):825-831. doi: 10.1007/s00431-008-0843-6
24. Siavoshian S, Simoneau C, Maugeais P, Marks L, Rodary L, Gardette J, et al. Measurement of mevalonic acid in human urine by bench top gas chromatography-mass spectrometry. *Clin Chim Acta*. 1995;243(2):129-136.
25. Rodrigues AV, Maggs JL, McWilliam SJ, Pirmohamed M, Coen M, Wilson ID, et al. Quantification of urinary mevalonic acid as a biomarker of HMG-CoA reductase activity by a novel translational LC-MS/MS method. *Bioanalysis*. 2014;6(7):919-933.
26. Gibson KM, Lohr JL, Broock RL, Hoffmann G, Nyhan WL, Sweetman L, et al. Mevalonate kinase in lysates of cultured human fibroblasts and lymphoblasts: Kinetic properties, assay conditions, carrier detection and measurement of residual activity in a patient with mevalonic aciduria. *Enzyme*. 1989;41(1):47-55.
27. Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, Rolland MO, Delpech M, Grateau G, et al. Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(10):1597-600. doi: 10.1093/rheumatology/kem200
28. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Paediatric Rheumatology International Trials O, The Eurofever/Eurotraps Project Treatment of autoinflammatory diseases: Results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678-685.
29. Di Gangi M, Amato G, Converso G, Benenati A, Leonetti C, Borella E, et al. Long-term efficacy of adalimumab in hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(10):605-607.
30. Shendi HM, Devlin LA, Edgar JD. Interleukin 6 blockade for hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2014;20(2):103-105.
31. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ИЛАРИС®. [Instructions for medical use of the medicinal product ILARIS® (In Russ.)] URL:



- <https://www.novartis.ru/sites/www.novartis.ru/files/2017-11-16-ilaris-lyo-npi-v3-2-full-version.pdf> (Дата доступа: 04.11.2020).
32. Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A, Frenkel J. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2155-2158.
  33. Arostegui JJ, Anton J, Calvo I, Robles A, Iglesias E, López-Montesinos B, et al. Open-label, phase II study to assess the efficacy and safety of canakinumab treatment in active hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1679-1688.
  34. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1908-1919.
  35. Моисеев СВ, Рамеев ВВ. Канакинумаб в лечении периодической болезни и других аутовоспалительных заболеваний — исследование CLUSTER. *Клиническая фармакология и терапия.* 2018;4:59-64. [Moiseev SV, Rameev VV. Canakinumab in the treatment of periodic illness and other autoinflammatory diseases — The CLUSTER Study. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2018;4:59-64 (In Russ.)].
  36. Bodar EJ, van der Hilst JC, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: Introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med.* 2005;63(7):260-264.
  37. Erdol S, Cekic S, Caki Kilic S, Saglam H, Sebnem Kilic S. Massive ascites in a canakinumab resistant case with MVA leading to bone marrow transplantation. *Rheumatol Int.* (2016) 36:1011-1013
  38. Giardino S, Lanino E, Morreale G, Madeo A, Di Rocco M, Gattorno M, et al. Long-term outcome of a successful cord blood stem cell transplant in mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics.* 2015;135(1):e211-e215.
  39. Neven B, Valayannopoulos V, Quartier P, Blanche S, Prieur AM, Debré M, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in mevalonic aciduria. *N Engl J Med.* 2007;356:2700-2703.
  40. Szymanski AM, Dávila Saldaña B, Ferreira CR, Loechele B, Jung L. Mevalonic aciduria: Does stem cell transplant fully cure disease? *Pediatr Transplant.* 2020;24(1):e13604. doi: 10.1111/petr.13604.

**Козлова А.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2869-6535>  
**Блудова В.О.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0960-3089>  
**Бурлаков В.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>  
**Райкина Е.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>  
**Варламова Т.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0501-8686>  
**Курникова М.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>  
**Ремизов А.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1918-0841>  
**Терещенко Г.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>  
**Моисеева А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6134-3811>  
**Дибирова С.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0596-6088>  
**Хорева А.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7684-9188>  
**Роппельт А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5132-1267>  
**Родина Ю.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>  
**Кузьменко Н.Б.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>  
**Мухина А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>  
**Калашникова Е.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5404-6122>  
**Игишева Л.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7102-3571>  
**Мартынова Н.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2108-5798>  
**Жогова О.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2336-6246>  
**Зимин С.Б.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4514-8469>  
**Барабанова О.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2088-4515>  
**Котова Ю.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9328-0678>  
**Новичкова Г.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>  
**Щербина А.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>