

# Клинико-генетическая характеристика и результаты таргетной терапии у детей с TRAPS (по результатам клинического наблюдения)

Е.В. Анциферова<sup>1,2</sup>, Т.В. Черкашина<sup>2</sup>, Н.Г. Вольф<sup>2</sup>, И.Ю. Науменко<sup>2</sup>, Е.А. Аникина<sup>2</sup>, Н.Г. Киселева<sup>1,2</sup>, Н.Ю. Макаревская<sup>2</sup>, Т.Е. Таранушенко<sup>1,2</sup>, Л.Н. Анциферова<sup>2</sup>, Е.Ю. Емельяничик<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России 660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1  
<sup>2</sup> КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» 660074, Российская Федерация, Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2а

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after professor Voyno-Yasenetsky 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partisan Zheleznyak str., 1  
<sup>2</sup> Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternity and Childhood Protection 660074, Russian Federation Krasnoyarsk, Academician Kirensky str., 2a

**Контакты:**

**Contact:**

Поступила 23.04.2020  
Принята 02.07.2021

Сложность диагностики и прогнозирования течения периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли, определяет важность изучения зависимости клинических проявлений от варианта генетической мутации, наличия генов-модификаторов. Наблюдались 5 детей с верифицированным диагнозом периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли. Установлено, что дебют заболевания в большинстве случаев расценивается как ювенильный артрит с системным началом. Генетические варианты с заменой цистеиновых остатков ассоциированы с ранним началом и агрессивным течением, мутация с.362G>A p.R121Q – с эрозивным поражением осевого скелета. Описан случай благоприятного течения периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли у сибсов с впервые выявленной мутацией. Отмечалось развитие urgentных осложнений TRAPS при отмене базисной терапии канакинумабом.

**Ключевые слова:** моногенные аутовоспалительные заболевания, TRAPS, дети, ИЛ-1, канакинумаб.

**Благодарности:** д.м.н. Салугиной Светлане Олеговне (ФГБНУ «НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой»), чл.-корр. РАН, д.м.н., профессору Алексеевой Екатерине Иосифовне (НЦЗД РАМН).

**Для цитирования:** Анциферова Е.В., Черкашина Т.В., Вольф Н.Г., Науменко И.Ю., Аникина Е.А., Киселева Н.Г., Макаревская Н.Ю., Таранушенко Т.Е., Анциферова Л.Н. Емельяничик Е.Ю. Клинико-генетическая характеристика и результаты таргетной терапии у детей с TRAPS (по результатам клинического наблюдения). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):455–462.

## CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS, TARGET THERAPY RESULTS IN CHILDREN WITH TRAPS SYNDROME (ON CLINICAL SURVEILLANCE DATA)

Ekaterina V. Antsiferova<sup>1,2</sup>, Tatyana V. Cherkashina<sup>2</sup>, Natalya G. Wolf<sup>2</sup>, Inna Yu. Naumenko<sup>2</sup>, Elena A. Anikina<sup>2</sup>, Natalya G. Kiseleva<sup>1,2</sup>, Natalya Yu. Makarevskaya<sup>2</sup>, Tatyana E. Taranushenko<sup>1</sup>, Lyudmila N. Antsiferova<sup>2</sup>, Elena Yu. Emelyanchik<sup>1</sup>

The complexity of diagnosing and predicting the course of TNF-receptor-associated periodic syndrome TRAPS determines the importance of studying the dependence of clinical manifestations on the variant of genetic mutation and the presence of modifier genes. We observed 5 children with an identified diagnosis of TRAPS. It was established that the disease onset in most cases is defined as a juvenile arthritis with systemic onset. Genetic variants with the replacement of cysteine residues are associated with an early debut and an aggressive course, the c.362G>A p.R121Q mutation is associated with an erosive damage to the spine. The case of a favorable course of TRAPS in siblings with a newly detected mutation is described. The development of urgent complications of TRAPS was revealed when basic therapy with canakinumab was canceled.

**Keywords:** monogenic autoinflammation diseases, TRAPS, children, IL-1, canakinumab

**For citation:** Antsiferova E.V., Cherkashina T.V., Wolf N.G., Naumenko I.Yu., Anikina E.A., Kiseleva N.G., Makarevskaya N.Yu., Taranushenko T.E., Antsiferova L.N. Emelyanchik E.Yu. Clinical and Genetic Characteristics, Target Therapy Results in Children with TRAPS Syndrome (on Clinical Surveillance Data). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):455–462 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-455-462

Наследственные периодические лихорадки, известные теперь как аутовоспалительные заболевания (АВЗ), – это группа болезней, отдельные представители которой были описаны еще в начале XIX века Уильямом Геберденом [1] и в 1908 г. – Т.С. Janeway и Н.О. Mosenthal [2].

В 1999 году, после выявления генетических мутаций, ассоциированных с наиболее распространенными представителями данной группы, Дэниэл Кастнер сформулировал концепцию АВЗ с целью разделения болезней, вызванных «адаптивной дерегуляцией в виде повышенной продукции аутоантител

или аутореактивных лимфоцитов», характерной для системной красной волчанки (СКВ) и ревматоидного артрита (РА) и заболеваний, не имеющих таких особенностей [3, 4]. В 2000–2001 гг. была открыта роль белкового комплекса – инфламмосомы NLRP3, который выполняет функцию внутриклеточного датчика микробного воспаления и обеспечивает молекулярное взаимодействие клеток, активируя продукцию провоспалительного интерлейкина (ИЛ) 1 с развитием периодических эпизодов лихорадки, поражением суставов, полиморфными высыпаниями, в тяжелых случаях – с абдоминальным синдромом, серозитами

и гуморальной активностью. Выявление роли ИЛ-1 открыло возможность патогенетического влияния на АВЗ, изменило их течение и клинические исходы [5]. За это время спектр АВЗ существенно расширился и продолжает пополняться, причем характерные для АВЗ общность клинических синдромов и полиморфизм проявлений значительно затрудняют дифференциальный диагноз и, следовательно, принятие решения о назначении таргетной терапии [6].

Новый этап в исследовании АВЗ, связанный с молекулярно-генетической идентификацией мутаций генов и сопоставлением полученной информации с клиническими проявлениями нозологий, насчитывает не более 20 лет. Трехуровневое экспертное исследование АВЗ позволило сформулировать классификационные критерии данной группы заболеваний, предназначенные для подтверждения диагноза [7]. Однако, по мнению самих авторов, данные критерии не являются диагностическими. Кроме того, значительные трудности иногда представляет интерпретация молекулярно-генетических данных, поскольку в различных этнических группах и популяциях отмечаются девиации и особенности клинико-генетических ассоциаций. Так, в работе Т. Noguchi показано, что у японских пациентов с TRAPS (TNF-рецептор-associated periodic syndrome — периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (ФНО)) реже отмечаются абдоминальные боли и боли в грудной клетке, периорбитальный отек и другие глазные симптомы, чем у европеоидов [6]. Это делает актуальным анализ диагностических этапов, клинического дебюта и течения АВЗ у больных с верифицированными диагнозами, а также сопоставление клинических деталей с вариантами генетических мутаций.

TRAPS описан впервые в ирландской семье в 1982 г. и является классическим представителем группы моногенных аутовоспалительных заболеваний с предполагаемой распространенностью 1:1000000, с аутосомно-доминантным наследованием большинства вариантов [8]. К настоящему моменту выявлено более 150 мутаций гена TNFRSF1A, которые способствуют повышению экспрессии рецептора ФНО- $\alpha$  на поверхности клеточной мембраны, снижению связывания и отщепления рецептора (дефектный шеддинг), которое подтверждается внутриклеточным накоплением мутированных белков при снижении содержания растворимых форм рецептора [9–11]. Это приводит к повышению продукции ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  с развитием оксидативного стресса и комплекса характерных симптомов.

Отличается TRAPS от других АВЗ наличием периорбитального отека и фасциитов с выраженными миалгиями и болезненной эритемой, но без повышения уровня маркеров деструкции мышц [11–13]. В литературе обсуждается отчетливая корреляция мутаций с фенотипическими проявлениями TRAPS. Известно, что мутации с заменой цистеиновых остатков ассоциированы с более тяжелым течением и высоким риском формирования амилоидоза [14], тогда как мутации S59P и R92Q определяют более поздний дебют и относительно мягкое течение с минимальным риском поражения внутренних органов [15]. В зависимости от варианта генетической мутации, а также наличия ген-модификаторов TRAPS имеет значительную вариативность клинических проявлений и прогноза, причем гетерогенность дебюта симптомов заболевания описана не только у больных с различными мутациями, но и у пациентов с наследственным TRAPS из одной семьи [16].

Изучение эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов с TRAPS показало, что применение ингибиторов ФНО- $\alpha$  может вызывать клиническое улучшение, однако эффективно у ограниченного числа больных [13, 17]. Более направленным терапевтическим действием обладают препараты, блокирующие ИЛ-1 [13, 18, 19], среди которых разрешенным для клинического использования в России является канакинумаб. Молекула канакинумаба — это рекомбинантная форма человеческого антагониста рецепторов ИЛ-1, который препятствует связыванию ИЛ-1 $\beta$  с рецептором ФНО- $\alpha$  и предотвращает воспалительный ответ [18–21]. Данный препарат одобрен для лечения у взрослых, подростков и детей в возрасте старше 2 лет. По данным постмаркетинговых исследований, монотерапия канакинумабом приводит к устойчивому снижению активности заболевания, обеспечивает профилактику осложнений, вызывающих инвалидизацию больных и преждевременную смертность [18, 20, 21]. Однако, учитывая короткий этап использования препарата, а также вероятность иммуносупрессии и развития инфекций, мониторинг профиля безопасности и переносимости терапии у детей с TRAPS является актуальным.

Целью настоящей работы является анализ клинического дебюта и динамики у 5 детей с верифицированным диагнозом TRAPS в зависимости от выявленных генетических мутаций.

У всех пациентов для подтверждения диагноза проводилось молекулярно-генетическое исследование в ФГБУ «Медико-генетический научный центр», г. Москва. Трое из наблюдаемой группы были консультированы и наблюдаются в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой совместно с ведущим научным сотрудником, д.м.н. Салугиной Светланой Олеговной. Двое детей были проконсультированы чл.-корр. РАН, д.м.н., профессором Алексеевой Екатериной Иосифовной в НЦЗД РАН. Авторы выражают глубокую благодарность экспертам за помощь в подтверждении диагноза и выборе таргетной терапии. Фотографии демонстрируются с согласия официальных представителей наблюдаемых.

Мы представляем больных в хронологическом порядке по дате рождения (табл.).

В анализируемой группе все больные — европеоиды, у которых два и более поколения семей проживают в Сибири. Клинический дебют заболевания у девочек произошел в возрасте от 1 до 15 месяцев, у мальчиков (родных братьев) первые эпизоды лихорадки появились значительно позже, в младшем школьном возрасте.

*Первая пациентка* имела самый ранний дебют в виде эпизодов лихорадки до 39,5–40 °С по 10 дней каждого месяца с высыпаниями на коже макулезного, кольцевидного характера, периорбитальной эритемой, конъюнктивитами, мышечными и суставными болями, иногда с гепатомегалией и болями в животе. Эта симптоматика сопровождалась увеличением СОЭ более 50 мм/час, повышением уровня С-реактивного белка (СРБ) до 10–30 норм, анемией 1–2 ст. За лихорадочный период потеря массы достигала 2 кг, и при нормализации температуры отмечался повышенный аппетит с восстановлением массы тела. С 6 мес. наблюдается в Красноярском краевом клиническом центре охраны материнства и детства (КККЦОМД), где были исключены инфекционные, аутоиммунные, лимфопролиферативные болезни, гемобластозы, болезнь Гоше.

Таблица. Клиническая характеристика пациентов с TRAPS

	1	2	3	4	5
Год рождения	2002	2007	2009	2011	2017
Пол	Девочка	Мальчик	Мальчик	Девочка	Девочка
Возраст дебюта	1 мес. (2002)	7 л. 8 мес. (2014)	8 л. 7 мес. (2018)	9 мес. (2012)	15 мес. (2018)
Eurofever/PRINTO*					
Лихорадка $\geq 7$ дней	2	2	2	2	2
Лихорадка $\geq 5-6$ дней	–	–	–	–	–
Мигрирующая сыпь	1	–	–	1	1
Периорбитальный отек	1	–	–	–	–
Миалгии	1	–	–	–	1
Семейный анамнез	–	1 (болен брат)	1 (болен брат)	–	–
Отсутствие:					
афтозного стоматита	1	1	1	1	1
фаринготонзиллита	1	5	5	1	1
СУММА	7			5	6
Мутации	exon 3, с. 295 T>C p. C99Arg (описан в HGMD как патогенный)	exon 4, с.336_338delGGA: p.113delE (ранее не описан в HGMD)	exon 4, с.336_338delGGA: p.113delE (ранее не описан в HGMD)	с. 235 C>T p.T79 M (T50 M) (описан как благоприятный)	с.362G>A p.R121Q

Примечание: \* Eurofever/PRINTO – клинические классификационные критерии, подтверждающие TRAPS [7] при количестве баллов  $\geq 5$ .

Пульс-терапия метилпреднизолоном с последующим пероральным приемом преднизолона 0,5 мг/кг/сут. купировала лихорадку, но не предотвращала новые эпизоды. С 2,5–3 лет добавились жалобы на мышечные боли и припухлость коленных суставов на фоне лихорадочных эпизодов. С 2005 по 2012 г. не наблюдалась ревматологом,



Рис. 1. Первый пациент. До назначения ГИБП. 2014 г.

но эпизоды лихорадки сохранялись. В 2012 г. (в возрасте 10 лет) повторное обращение. При осмотре отмечено гармоничное физическое развитие, документировано начало пубертатного периода, жалобы на лихорадку с появлением яркой «кружевной» макулопапулезной сыпи на лице, туловище, конечностях (2014 г., рис. 1), при осмотре выявлена тугоподвижность (неполное сгибание и разгибание) в локтевых, коленных, тазобедренных суставах.

В 2014 г. проведено молекулярно-генетическое исследование 2–4-го экзонов TNFRSF1, в экзоне 3 выявлена однонуклеотидная замена с295 T>C в гетерозиготном состоянии, которая приводит к замене аминокислоты в последовательности белка pCys99Arg, ассоциированная со злокачественной гипертермией и развитием амилоидоза почек. Ребенок был включен в Международный протокол по испытанию препарата Канакинумаб при АВЗ. Препарат вводился по 150 мг с интервалом 8 недель – после первой инъекции исчезли гипертермия, сыпь. С декабря 2015 г. кратность увеличена до 1 введения за 4 недели. Увеличение массы тела на фоне лечения ГИБП купировано с помощью диетотерапии.

В ноябре 2018 г. при задержке введения препарата из-за отсутствия поставок развился рецидив заболевания с гипертермией, обильными высыпаниями на коже, нарастающим абдоминальным синдромом. В декабре 2018 г. (через 2 недели от начала клинического ухудшения) проведено экстренное оперативное лечение по поводу перфорации поперечно-ободочной кишки, распространенного серозно-фибринозного перитонита, спаечной болезни брюшной полости; было выполнено ушивание перфорации кишки, биопсия большого сальника, ревизия, санация, дренирование брюшной полости. Одновременно определялась лейкомоидная реакция с появлением 1% бластных клеток, 1% миелоцитов, 1% метамиелоцитов в периферической крови, гемоглобин – 87 г/л, лейкоциты –  $19 \times 10^9$ /л, доля нейтрофилов составила 80%, СРБ – 31 мг/дл (17 норм). При трепанобиопсии не выявлено патологии костного мозга, эпизод был расценен как рецидив TRAPS, введение

канакинумаба возобновлено после заживления послеоперационной раны в прежней дозе. В настоящее время терапию переносит удовлетворительно, достигнуто состояние клинико-лабораторной стабильности, девочка переводится во взрослую сеть [22].

*Пациент 2*, ребенок от первой беременности, до обращения наблюдался как здоровый ребенок, вакцинапрофилактика проведена по возрасту. Заболел в возрасте 7 лет 8 мес. (2014 г.), дебют с появления нерегулярных эпизодов повышения температуры тела до 37,8–39,5 °С в течение 10–14 дней. Они сопровождалась выраженной слабостью и болью в животе с диарейным синдромом, болями в плечевых, коленных суставах и уртикарными высыпаниями над суставами. Обследование исключило инфекционные заболевания, болезнь Крона. При обследовании в НМИЦЗД выявлена мутация гена TNFRSF1A в экзоне 4, с.336\_338delGGA: p.113delE, ранее не описанная в базе HGMD, диагноз сформулирован как «Юношеский артрит с системным началом. TRAPS», и назначен канакинумаб в дозе 2 мг/кг 1 раз в 8 недель [23]. Ввиду стабилизации состояния и достижения клинико-лабораторной ремиссии ребенку по месту жительства было отказано в продлении инвалидности и, соответственно, отменен ГИБП. Через 6 мес. развился эпизод фебрильной лихорадки с артралгиями, зудящей сыпью, лимфоаденопатией и высокой лабораторной активностью (лейкоцитоз 17,2 тыс./мкл с нейтрофилизом 82%, СОЭ – 56 мм/час, СРБ – 10 норм, тромбоцитоз 600 тыс./мкл и тромбинемия), который был полностью купирован в КККЦОМД курсом пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 500 мг. Период ремиссии составил 11 мес., аналогичные рецидивы документированы в июле 2018 и 2019 гг., купировались также курсами пульс-терапии метилпреднизолоном. Однако, учитывая тяжесть и частоту атак, рассматривается вероятность возобновления терапии ГИБП.

Его младший брат (*пациент 3*) имел в дебюте повышение температуры до 39,9 °С с ознобом по вечерам или рано утром в течение 1,5 месяца, с умеренными болями в животе и головными болями, воспалительной активностью (СОЭ в пределах 35–44 мм/час, лейкоцитоз до 15,4 тыс./мкл), за 3 месяца болезни масса тела снизилась на 3 кг. Из анамнеза жизни – ребенок от второй беременности на фоне приема матерью психоактивных веществ, вторых родов путем кесарева сечения, привит по календарю.

В стационаре был исключен тот же спектр заболеваний, что и у сибса, проведен курс пульс-терапии метилпреднизолоном по 500 мг, после которого полностью купировались все клинические проявления с нормализацией острофазовых маркеров. В течение года рецидивов TRAPS не отмечалось. Через год от начала заболевания при обследовании в «ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой» на фоне нормальной температуры и при отсутствии жалоб у ребенка выявлен бурсит верхнего заворота правого коленного сустава без нарушения функции, неспецифические признаки воспалительной активности (лейкоцитоз в пределах 15,0–18,9 тыс. в мкл, тромбоцитоз до 601 тыс. в мкл, СРБ – 35,2 мг/л, антинуклеарный фактор (АНФ) – 1:320). Молекулярно-генетическое исследование не выявило мутаций в 3-м экзоне гена TNFRSF1A, но обнаружило мутацию в экзоне 4, с.336\_338delGGA: p.113delE, аналогичную выявленную у старшего брата, которая была расценена как, вероятно, патогенная (Mutation Tester, PROVEAN). За время наблюдения отмечено три лихорадочные атаки

с воспалительной активностью без признаков инфекционного заболевания, назначение перорального приема глюкокортикоидов (ГК) полностью купировало клинику рецидива. Вне рецидива TRAPS самочувствие ребенка не нарушено, признаков формирования системного амилоидоза нет. Учитывая относительно благоприятное течение и эффективность пульс-терапии ГК, показаний для назначения ингибиторов ИЛ1 не выявлено.

*Пациентка 4* заболела в возрасте 9 месяцев, клиника была представлена приступами лихорадки до 39–40 °С по 7–14 дней каждые 2 месяца, которые сопровождалась нечеткими кольцевидными высыпаниями на коже и болью в животе, умеренным увеличением лимфоузлов. Одномоментно регистрировалось увеличение СОЭ до 55 мм/час и повышение уровня СРБ; эти изменения купировались самостоятельно. С 2014 г. наблюдается в КККЦОМД (исключены иерсиниоз, инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), системные васкулиты и болезни накопления). У ребенка отмечены спонтанные эпизоды ремиссии заболевания в течение нескольких месяцев. Подтверждение диагноза TRAPS было получено в 2018 году, то есть диагностическая задержка составила 6 лет. Выявлена мутация p.T79 M (T50 M, с. 235 C>T), впервые описанная и повторяющаяся в ирландских семьях, которая расценивается как благоприятная, то есть не вызывает формирования амилоидоза, в связи с чем большая показаний для лечения ингибитором ИЛ-1 не имеет.

*Пятый случай* – девочка с манифестацией заболевания в 1 год 3 месяца. Родилась в срок, не болела, привита по календарю. Клиника дебюта (ноябрь 2018 г.) отличалась выраженной тяжестью состояния: на фоне лихорадки до 39 °С отмечались распространенные пятнисто-папулезные высыпания, более яркие и склонные к слиянию во второй половине дня, генерализованная лимфоаденопатия, астения (рис. 2, 3).

В ходе первой госпитализации в инфекционной больнице были исключены иерсиниоз, брюшной тиф, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (ВПГ), ЦМВИ, ВЭБ, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), малярия, бактериальные инфекции, при переводе в специализированном стационаре проведен дифференциальный диагноз с болезнью Кавасаки, ювенильным дерматомиозитом, СКВ, саркоидозом, нейробластомой, воспалительными заболеваниями кишечника. Обнаружен лейкоцитоз на уровне лейкоцитарной реакции  $33 \times 10^9$ /л, нейтрофильный сдвиг 68%, СОЭ 39 мм/час, СРБ 83 ммоль/л (при норме до 5 ммоль/л); миоцитоз – повышение уровня лактадегидрогеназы (ЛДГ) до 1308 ед/л, креатинфосфаткиназы (КФК) до 555 ед/л, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 76 ед/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 122 ед/л, миелограмма без особенностей. Антибактериальная терапия (цефтриаксон 500 мг × 2 р/сут., меронем 250 мг × 3 р/сут., ванкомицин 125 мг × 4 р/сут.) без эффекта.

Ультразвуковое исследование показало, что полости сердца не расширены, функции не нарушены, обнаружен выпот в полости перикарда 5–6 мм, признаки синовита обоих коленных и левого тазобедренного сустава. Выставлен диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит с системным началом». После трех курсов пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг лихорадка и суставной синдром полностью купированы, рецидивов не было,



Рис. 2. Пятая пациентка. Манифестация заболевания. Ноябрь 2018



Рис. 3. Пятая пациентка. Манифестация заболевания. Ноябрь 2018

сыпь нестойкая. Назначен перорально преднизолон 12,5 мг/сутки в течение месяца с постепенным снижением дозы, на фоне чего развился медикаментозный синдром Кушинга; в апреле 2019 г., при снижении дозы преднизолона до 5 мг/сутки, появилась линейная пятнисто-папулезная сыпь, преимущественно во второй половине дня, купирующаяся самостоятельно.

В мае 2019 г. обследована в НМИЦЗД (г. Москва), выявлен перелом головки 5-го ребра справа, снижение высоты Th 3, 5, 6-го позвонков, расцененное как компрессионные переломы, диагноз системного артрита подтвержден. Выписана с рекомендациями постепенного снижения дозы преднизолона до полной отмены, при обострении заболевания – начать в условиях стационара по месту жительства лечение препаратом тоцилизумаб в дозе 12 мг/кг/2 недели. При снижении дозы преднизолона до 1,875 мг/сутки возобновилась лихорадка до 38,1 °С с обильной яркой сыпью по всему телу и на лице, болями в кистях, отечностью и болью в правом голеностопном суставе, невозможностью опираться на ногу из-за острой боли в правом коленном суставе.

В июне 2019 г. инициирована терапия тоцилизумабом, которая сопровождалась анафилактической реакцией – с отеком ушных раковин, распространением яркой сыпи, увеличением лимфатических узлов, особенно выраженным после второго введения тоцилизумаба (рис. 4, 5).

В августе 2019 г. девочка повторно консультирована в НМИЦЗД г. Москва, молекулярно-генетическое исследование выявило патогенную мутацию гена TNFRSF1A с.362G>A в гетерозиготном состоянии, вариант р. R121Q, описанный при TRAPS, наследуемый по аутосомно-доминантному типу (диагноз установлен через 9 месяцев от начала заболевания). Это позволило уточнить диагноз, который был сформулирован как «Юношеский артрит с системным началом (в дебюте лихорадка, сыпь,

полилимфоадения, синовиты, перикардит). TRAPS». Учитывая недостаточную эффективность и плохую переносимость тоцилизумаба, ребенку была назначена терапия канакинумабом (рис. 6).

В настоящее время на фоне таргетной терапии состояние девочки стабильное, рецидива высыпаний на коже, лихорадки, суставного и абдоминального синдрома не отмечается, гуморальной активности нет.

### Обсуждение

В ходе многолетнего наблюдения больных TRAPS с различными вариантами генетических мутаций выявлена значительная неоднородность заболевания.

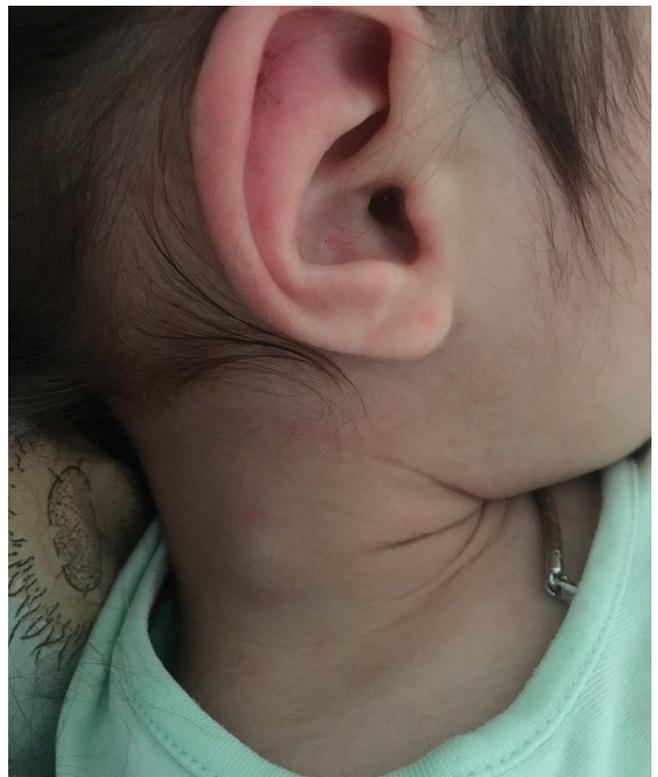
Согласно литературным данным, раннее начало, выраженная тяжесть проявлений и высокая вероятность развития амилоидоза характерны для вариантов с заменой цистеиновых остатков (р.С30R, р.С33Y, р.С52Y, р. С55Y) [24, 25].

В нашем исследовании 1-й клинический случай, ассоциированный с мутацией в 3-м экзоне с заменой цистеиновых остатков аргинина, подтвердил результаты предыдущих исследований и убедительно показал, что внезапное прекращение таргетной терапии способно вызывать тяжелый клинический «рикошет» с лавинообразным нарастанием воспалительной активности и развитием urgentных состояний.

Второй и третий случаи демонстрируют наследственный TRAPS с впервые выявленной мутацией в экзоне 4, с.336\_338delGGA: р.113delE, которая у обоих sibсов ассоциировалась с более поздним дебютом заболевания, высокой чувствительностью к терапии ГК, отсутствием зависимости от ГИБП, а также длительными спонтанными ремиссиями.



**Рис. 4.** Пятый пациент. Реакция на введение тоцилизумаба. Июнь 2019



**Рис. 5.** Пятый пациент. Реакция на введение тоцилизумаба. Июнь 2019

Четвертый клинический случай, несмотря на относительно благоприятную мутацию, характеризовался ранним началом болезни с яркими клиническими проявлениями. Мутации гена T50M (к рецептору 1 ФНО- $\alpha$ ) встречаются примерно у 10% больных TRAPS, у трети из них прослеживается наследственный характер заболевания, приступы чаще провоцируются инфекциями, эмоциональным и физическим стрессом, вакцинацией, характерны частые спонтанные ремиссии [26]. Наблюдение девочки в течение 8 лет показало, что, несмотря на выраженную клинику и воспалительную активность на фоне атаки заболевания, у ребенка в целом отмечается благоприятная динамика с увеличением интервалов между атаками без развития амилоидоза.

Генетический вариант R121Q (R92Q), диагностированный у пятой пациентки, относится к относительно редким мутациям, поэтому данное описание может быть полезным для педиатрической ревматологии. Важнейшей клинической особенностью этого случая было раннее и агрессивное деструктивное поражение осевого скелета, поражение скелетной мускулатуры с признаками цитолиза и высокая воспалительная активность, а также блестящий ответ на первое введение канакинумаба. Сохраняющаяся ремиссия на фоне лечения ГИБП характеризует управляемость течения заболевания и является обоснованием для продолжения терапии.

Особенностью 1-го и 5-го клинических случаев с ранним стартом и высокой активностью заболевания стал яркий дебют с поражением суставов, характерными высыпаниями на коже, фасциитами и миалгией, а также ответ на терапию канакинумабом. Отличиями стали поражение периорбитальной области и абдоминальный синдром с осложнениями в первом случае и деструктивные изменения осевого скелета – во втором. С учетом данных литературы, высокая эффективность терапии канакинумабом



**Рис. 5.** Пятый пациент. После первого введения канакинумаба. Август 2019

обусловлена влиянием на центральное патогенетическое звено – ИЛ-1 $\beta$  [19, 21, 27].

Важное практическое значение имеют выявленные у 5-го ребенка реакции на 2-е, 3-е и 4-е введение

тоцилизумаба. Развитие реакций гиперчувствительности у ряда пациентов на фоне введения ГИБП было описано ранее. Так, Н. Yun и соавт. оценивали 725 591 инфузию ГИБП у 80 587 пациентов. В 248 случаях введение ГИБП сопровождалось анафилактическими реакциями (АР), из них 26,9% возникали после введения абатацепта, 4,6% – ритуксимаба, 5,8% – тоцилизумаба, 22,9% – инфликсимаба и 39,7% – других ингибиторов ФНО- $\alpha$  [28]. Подробный анализ причин и механизма развития всех инфузионных реакций, включая аллергические, был проведен по результатам анализа терапии тоцилизумабом 42 пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Авторы выявили ассоциацию данных реакций с женским полом, возрастом до 3 лет и наличием клиники синдрома активации макрофагов в дебюте заболевания [29]. Позитивный аллергологический анамнез был отмечен лишь у 25% больных с АР, но уровень IgE у них был вдвое больше, а высокий уровень встречался значимо чаще, чем у остальных пациентов [29]. В качестве механизма развития гиперчувствительности обсуждалось образование антител к лекарственному препарату [30, 31]. Поскольку оно может быть связано со снижением концентрации лекарства в крови и у пациентов с АР концентрация тоцилизумаба оказалась меньшей, чем в группе без АР, авторы предположили, что более высокая концентрация препарата, которая может быть достигнута при его назначении из расчета на площадь тела (не на килограмм массы тела), у маленьких детей позволит предотвратить развитие АР. В доступной нам литературе мы не нашли работ с анализом переносимости таргетной терапии у детей с АВЗ. Однако в обзоре, посвященном проблемам использования ГИБП у детей, подчеркивается важность анализа клинической информации и отмечается,

что АР зафиксированы у 3 из 128 детей с разными ревматическими заболеваниями на фоне терапии тоцилизумабом [32].

Таким образом, группа наблюдаемых нами детей имела клинические симптомы дебюта заболевания, которые ассоциировались как проявления юношеского артрита до подтверждения диагноза TRAPS. Учитывая отсутствие эрозивных изменений, типичных для ювенильного артрита у четверых пациентов при наличии соответствующего суставного синдрома и других характерных для TRAPS изменений, диагноз был пересмотрен, что определило тактику дальнейшего наблюдения и лечения. Тем не менее, учитывая клинический опыт ведения пациентки 5, динамическая визуализация крупных суставов и осевого скелета является необходимой частью клинического мониторинга больных TRAPS. Молекулярно-генетическое исследование, подтверждающее диагноз, позволяет не только определить прогноз, ассоциированный с патогенными мутациями, но и обосновать необходимость назначения ГИБП. Негативный опыт отмены канакинумаба показал отчетливую зависимость течения болезни от непрерывной таргетной терапии.

#### *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. Heberden W. Commentaries on history and care of disease. London (UK): Wells and Lilly. 1802. P. 151.
2. Janeway T.C., Mosenthal H.O. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. Arch Intern Med. 1908;2:214–225.
3. McDermott M.F., Aksentijevich I., Galon J., et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell. 1999;97(1):133–144. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80721-7
4. Емельянчик Е.Ю., Таранушенко Т.Е., Кириллова Е.П., Анциферова Л.Н., Киселева Н.Г., Черкашина Т.В. и др. Диагностика смешанного заболевания соединительной ткани у ребенка (клинический случай). Сибирское медицинское обозрение. 2015;2(92):99–103. [Emelyanchik E.Yu., Taranushenko T.E., Kirillova E.P., Ancipherova L.N., Kiselyova N.G., Cherkashina T.V., et al. Diagnostics of the mixed connective tissue disease in a child (clinical case). Sibirskoye meditsinskoye obozreniye = Siberian Medical Review. 2015;2(92):99–103 (In Russ.).]
5. de Jesus A.A., Goldbach-Mansky R. Genetically defined autoinflammatory diseases. Oral Dis. 2016;22(7):591–604. DOI: 10.1111/odi.12448
6. Horiuchi T. Trapped in TRAPS: Difficulty of Diagnosis due to Heterogeneity Internal Medicine 54(2015):1957–1958. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3969
7. Gattorno M., Hofer M., Federici S., et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum Dis. 2019 Aug;78(8):1025–1032. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215048
8. Williamson L.M., Hull D., Mehta R., et al. Familial Hibernian fever. Q J Med. 1982;51:469–480.
9. Touitou I., Lesage S., McDermott M., et al. Infervers: an evolving mutation database for autoinflammatory syndromes. Hum Mutat. 2004;24(3):194–198. DOI: 10.1002/humu.20080
10. D’Ossualdo A., Ferlito F., Prigione I., et al. Neutrophils from patients with TNFRSF1A mutations display resistance to tumor necrosis factor-induced apoptosis: pathogenetic and clinical implications. Arthritis Rheum. 2006;54(3):998–1008. DOI: 10.1002/art.21657
11. Gaggiano C., Rigante D., Vitale A. Hints for Genetic and Clinical Differentiation of Adult-Onset Monogenic Autoinflammatory Diseases. Mediators Inflamm. 2019;2019:3293145. DOI: 10.1155/2019/3293145
12. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(2):55–64. [Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children. Questions of modern pediatrics. 2014;13(2):55–64 (In Russ.).]
13. Menon S.G., Efthimiou P. Tumor Necrosis Factor-Associated Periodic Syndrome in Adults. Rheumatol Int. 2018;38(1):3–11. DOI: 10.1007/s00296-017-3820-4
14. Моисеев С.В., Рамеев В.В. Канакинумаб в лечении периодической болезни и других аутовоспалительных заболеваний – исследование CLUSTER. Клиническая фармакология и терапия. 2018;27(4):59–64. [Moiseev S.V., Rameev V.V. Canakinumab in the treatment of periodic illness and other autoinflammatory diseases – the CLUSTER study. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy. 2018;27(4):59–64 (In Russ.).]
15. Greco E., Aita A., Galozzi P., et al. The novel S59P mutation in the TNFRSF1A gene identified in an adult onset TNF receptor associated periodic syndrome (TRAPS) constitutively activates NF- $\kappa$ B pathway. Arthritis Res Ther. 2015;17(1):93. DOI: 10.1186/s13075-015-0604-7

16. Федоров Е.С., Салугина С.О., Соболева М.К. Семейный случай TRAPS-синдрома в российской популяции. Современная ревматология. 2015;9(1):60–65. [Fedorov E.S., Salugina S.O., Soboleva M.K. A familial case of TRAPS in a russian population. *Sovremennaya revmatologiya = Modern rheumatology*. 2015;9(1):60–65 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-60-65
17. Holbrook J., Lara-Reyna S., Jarosz-Griffiths H., et al. Tumour necrosis factor signalling in health and disease. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-111. DOI: 10.12688/f1000research.17023.1
18. Bettiol A., Lopalco G., Emmi G., et al. Unveiling the Efficacy, Safety, and Tolerability of Anti-Interleukin-1 Treatment in Monogenic and Multifactorial Autoinflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1898. DOI: 10.3390/ijms20081898
19. Hansmann S., Lainka E., Horneff G., et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):17. DOI: 10.1186/s12969-020-0409-3
20. Gattorno M., Obici L., Cattalini M., et al. Canakinumab Treatment for Patients With Active Recurrent or Chronic TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS): An Open-Label, Phase II Study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):173–178. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-209031
21. Torre F.L., Caparello M.C., Cimaz R. Canakinumab for the treatment of TNF-receptor associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(6):513–523. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1324783
22. Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н. и др. Аутовоспалительные заболевания в ревматологии – российский опыт. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):271–280. [Salugina S.O., Fedorov E.S., Kuzmina N.N., et al. Autoinflammatory diseases in rheumatology: Russian experience. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2016;54(3):271–280 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-271-280
23. Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Савостьянов К.В. и др. Опыт успешного лечения канакинумабом пациента с TRAPS-синдромом с ранее не описанной мутацией в гене рецептора TNF- $\alpha$ . Педиатрическая фармакология. 2016;13(4):399–403. [Sleptsova T.V., Alexeeva E.I., Savostyanov K.V., et al. Treating TRAPS syndrome with a previously undescribed tnf a gene receptor mutation successfully with canakinumab. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2016;13(4):399–403 (In Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v13i4.1615
24. Obici L., Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):14–17. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.07.016
25. Cantarini L., Rigante D., Merlini G., et al. The expanding spectrum of low-penetrance TNFRSF1A gene variants in adults presenting with recurrent inflammatory attacks: clinical manifestations and long-term follow-up. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(6):818–823. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.12.002
26. Lachmann H.J., 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*. 2014;73(12):2160–2167. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204184
27. Benedetti F.D., Gattorno M., Anton J., et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378:1908–1919. DOI: 10.1056/NEJMoa1706314
28. Yun H., Xie F., Beyl R.N. et al. Risk of Hypersensitivity to Biologic Agents Among Medicare Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(10):1526–1534. DOI: 10.1002/acr.23141
29. Nozawa T., Nishimura K., Ohya T., et al. Severe infusion reactions to tocilizumab in young children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Int. J. Clin. Rheumatol*. 2018;13(2):125–130.
30. Loyet K.M., Deng R., Liang W.C., et al. Technology comparisons for anti-therapeutic antibody and neutralizing antibody assays in the context of an anti-TNF pharmacokinetic study. *J. Immunol. Methods*. 2009;345(1–2):17–28. DOI: 10.1016/j.jim.2009.03.012
31. Brandse J.F., van den Brink G.R., Wildenberg M.E., et al. Loss of Infliximab into Feces Is Associated with Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):350–355. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.016
32. Mori F., Saretta F., Bianchi A., et al. Hypersensitivity Reactions to Monoclonal Antibodies in Children. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(5):E232.

**Анциферова Е.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5179-3122>  
**Черкашина Т.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1425-6616>  
**Вольф Н.Г.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0143-1155>  
**Науменко И.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2975-6648>  
**Аникина Е.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9456-4434>  
**Киселева Н.Г.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6425-5086>  
**Макаревская Н.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4816-3314>  
**Таранушенко Т.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>  
**Анциферова Л.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8320-5631>  
**Емельянич Е.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-2480>