

М. Гатторно

Институт им. Г. Гаслини, Генуя, Италия

Аутовоспалительные заболевания у детей*

Contacts:

Marco Gattorno, MD, 2nd Division of Pediatrics EULAR Centre of Excellence in Rheumatology 2008–2018 «G.Gaslini» Scientific Institute

Address: G. Gaslini 5, 16147, Genoa, Italy, **Tel.:** +39-010-5636386, **e-mail:** marcogattorno@ospedale-gaslini.ge.it**Article received:** 27.01.2014, **Accepted for publication:** 25.04.2014

В статье изложены данные о клинических проявлениях, диагностике и лечении наследственных аутовоспалительных синдромов, таких как криопиринассоциированный периодический синдром (CAPS), семейная средиземноморская лихорадка (FMF), периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS-синдром), синдром гипериммуноглобулинемии D (HIDS), стерильный пиогенный артрит в сочетании с гангренозной пиодермией (PAPA-синдром), ювенильный саркоидоз (синдром Блау). Данные заболевания являются генетически детерминированными, с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования. Их объединяют общие черты патогенеза, такие как спонтанная активация и поддержание неконтролируемого воспаления в системе врожденного иммунитета, отсутствие аутоантител и антигенспецифических Т лимфоцитов, гиперпродукция интерлейкина 1 и хороший эффект от применения лекарственных препаратов, блокирующих интерлейкин 1. Представлены данные о патогенезе, объясняющие выбор лекарственного препарата, а также алгоритмы диагностики заболеваний. Подробно описаны различия клинических фенотипов, составляющих CAPS: семейная холодовая крапивница (FCAS), синдром Макла–Уэллса и синдром CINCA/NOMID. Представлены общие данные о периодических лихорадках и их дифференциальной диагностике. Также приведена информация о международном проекте Eurofever, предоставляющем широкие возможности для международного сотрудничества в сфере периодических лихорадок.

Ключевые слова: аутовоспалительные синдромы, клиническая картина, диагностика, лечение.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (2): 55–64)

Аутовоспалительные заболевания — моногенные заболевания, обусловленные мутациями в генах, участвующих в реализации иммунного ответа системы врожденного иммунитета. Это сравнительно новая группа заболеваний: первый ген — ген семейной средиземноморской лихорадки (FMF) — был идентифицирован в 1997 г., 16 лет назад. Указанные патологические состояния характеризуются отсутствием аутоантител или антигенспецифических Т лимфоцитов. Это делает их отличными с патогенетической точки зрения от классических аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и т.д. При этих

болезнях также отсутствуют четкая связь с антигенами главного комплекса гистосовместимости (HLA) и половые различия. Данная патология иммунной системы связана с активацией и поддержанием воспаления в системе врожденного иммунитета, преимущественно в моноцитах и макрофагах. Т и В лимфоцитам, которые занимают важное место в развитии аутоиммунных заболеваний, выработке аутоантител, отводится второстепенная роль в гетерогенной группе редких, наследственно обусловленных состояний. В этом состоит принципиальное различие между двумя классами заболеваний. Термин «аутовоспалительные заболевания» появился в 1999 г.

* — лекция от 19.09.2013, прочитанная на Международной конференции «Актуальные проблемы диагностики и лечения ювенильного ревматоидного артрита» (18–20.09.2013, Санкт-Петербург)

M. Gattorno

UO Pediatria II — Rheumatologia, Istituto G. Gaslini, Genoa, Italy

Autoinflammatory Diseases in Children**

Data about clinical signs, diagnostics and treatment of hereditary autoinflammatory syndromes, e.g. cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS), familial Mediterranean fever (FMF), TNF-receptor associated periodic syndrome (TRAPS-syndrome), hyperimmunoglobulinemia D syndrome (HIDS), Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne (PAPA) syndrome, juvenile sarcoidosis (Blau syndrome) are shown in the article. These diseases are typically genetic disease with autosomal dominant and autosomal recessive type of inheritance. All diseases have common pathogenic features, such as spontaneous activation of innate immunity, maintaining of uncontrolled inflammation, absence of auto-antibodies and antigen-specific T-lymphocytes, over-secretion of interleukin-1 and good response to anti-interleukin-1 treatment. In this article you can see the basis of pathogenesis of the diseases, which determine the choice of treatment modalities and diagnostic algorithms. Differences between clinical phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome, such as familial cold urticaria (FCAS), Muckle-Wells syndrome and CINCA/NOMID syndrome are described thoroughly. You can find information about the whole group of periodic fevers and their differentiation. Data about international project «EuroFever» which can facilitate international collaboration in the fields of periodic fever are available.

Key words: autoinflammatory syndromes, clinical features, diagnostics, management.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (2): 55–64)

** — The Lecture from 18th of September 2013, Conference «Topical Problems of Diagnostics and Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis» (18–20 of September, 2013, St. Petersburg)

благодаря Дену Кастнеру. В настоящее время перечень аутовоспалительных заболеваний постоянно пополняется (табл. 1). Начиная с 1997 г. ежегодно описывают новые болезни и синдромы, а также новые гены, ответственные за их развитие.

Первая группа болезней связана с мутациями в гене *NLRP3*, который кодирует белок криопирин. Эти заболевания имеют аутосомно-доминантный тип наследования и называются криопиринассоциированным периодическим синдромом (CAPS). Известно, что в Российской

Таблица 1. Наследственные аутовоспалительные заболевания

Группа болезней	Заболевание (год обнаружения)	Расположение гена в хромосоме	Белок	Тип наследования	Год обнаружения гена
Периодические лихорадки	FMF — семейная средиземноморская лихорадка (1945)	<i>MEFV</i> 16p13.3	Пирин	Аутосомно-рецессивный (АР)	1997
	Гипериммуноглобулинемия D (1984)	<i>MVK</i> 12q24	MVK	АР	1998
	TRAPS — периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (1982)	<i>TNFRSF1A</i> 12p13	TNFR1	Аутосомно-доминантный (АД)	1999
Криопирин (NLRP)-связанные заболевания	FCAS — семейный холодовой аутовоспалительный синдром, MWS — синдром Макла–Уэллса, CINCA — хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (1940, 1962, 1982)	<i>NLRP3</i> 1q44	Криопирин	АД	2000
	FCAS 2 — семейный холодовой аутовоспалительный синдром 2 (2008)	<i>NLRP12</i> 14p35	NLRP12	АД	2008
Гранулематозные заболевания	Синдром Блау (Blau) (1985)	<i>CARD15/NOD2</i> 16q12	CARD15	АД	2001
Дефицит протеасом	Накао-Нишимура (Nakajo-Nishimura) — рецидивирующая лихорадка, с узелковой эритемоподобной сыпью, липомышечной дистрофией и контрактурой суставов (1993), JMP — синдром, связанный с контрактурой суставов, мышечной дистрофией и панникулитами (2010), CANDLE — хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и лихорадкой (2010)	<i>PSMB8</i>	PSMB8	АД	2010
Пиогенные заболевания	PAPA-синдром — состояние, характеризующееся пиогенным стерильным артритом в сочетании с гангренозной пиодермией, выраженными акне и фурункулезом (1997)	<i>PSTPIP</i> 15q24	PSTPIP1	АД	2002
	Маджид (Majeed)-синдром — хронический мультифокальный остеомиелит с дизэритропоэтической анемией (1989)	<i>LPIN2</i> 18p	LPIN2	АР	2005
	DIRA — дефицит антагониста рецептора интерлейкина 1 (2009)	<i>IL1RN</i> 2p22	IL1Ra	АР	2009
	DITRA — дефицит антагониста рецептора интерлейкина 36 (2011)	<i>IL36RN</i> 2q13	IL36Ra	АД	2011

Рис. 1. Криопиринассоциированный периодический синдром (CAPS): спектр заболеваний

Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS)

- Аутосомно-доминантный тип наследования
- Вызываемые холодом:
 - сыпь;
 - артралгия;
 - конъюнктивиты



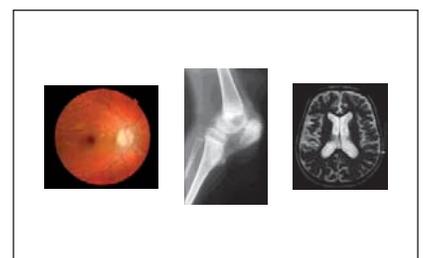
Синдром Макла–Уэллса (MWS)

- Аутосомно-доминантный тип наследования
- Уртикарная сыпь (крапивница)
- Нейросенсорная глухота
- Вторичный амилоидоз (у 25% пациентов), ведущий к почечной недостаточности



Хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA), младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)

- Спорадический
- Прогрессирующий хронический менингит
- Глухота
- Нарушения зрения и умственного развития
- Деструктивный артрит



Заболевания средней степени тяжести

Тяжелые заболевания

Федерации зарегистрировано несколько пациентов с такой формой патологии. Спектр заболеваний, связанных с мутациями в одном и том же гене, представлен несколькими формами (рис. 1). Легкая форма заболевания известна как семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS). Как правило, в каждой семье есть несколько членов, которые имеют набор необычных симптомов, возникающих через несколько часов после воздействия холода: уртикарную сыпь, боль в суставах, лихорадку, конъюнктивит, повышение содержания реактантов острой фазы. Среднетяжелую форму называют синдромом Макла–Уэллса. При этой форме заболевания патология также обнаруживается у нескольких членов одной семьи и имеет классический аутосомно-доминантный тип наследования. Заболевание характеризуется отчетливым хроническим характером течения, с рецидивирующими эпизодами уртикарной сыпи, артралгий, конъюнктивита. Со временем у больных развивается сенсоневральная тугоухость, а у 25% спустя годы — такое жизнеугрожающее осложнение, как амилоидоз. Третья, наиболее тяжелая форма CAPS известна как синдром NOMID/CINCA. Обычно этот фенотип является спорадическим, связанным с мутациями *de novo*. Заболевание характеризуется выраженными клиническими проявлениями: уртикарной сыпью, сверхранным развитием сенсоневральной тугоухости, поражением мозговых оболочек вследствие хронического менингита. У пациента с CINCA-фенотипом можно наблюдать ранний дебют уртикарной сыпи, типичные дисморфические изменения лица — гипоплазию средней части лицевого скелета, поражение суставов с явлениями артрита и, возможно, костной дисплазией, раннюю потерю слуха, связанную с воспалительным процессом во внутреннем ухе. У пациентов также имеет место поражение дисков зрительных нервов — папиллоэдема, связанная с наличием внутричерепной гипертензии вследствие хронического асептического менингита. В результате хронического воспаления мозговых оболочек развивается прогрессирующая атрофия головного мозга, что приводит к отставанию в умственном развитии. В связи с развитием атрофии зрительных нервов у пациентов развивается слепота. Очень важно распознавать таких больных на первом году жизни, еще до развития необратимых изменений центральной нервной системы, и максимально рано начинать лечение, поскольку только своевременная терапия позволит предотвратить развитие тяжелых необратимых осложнений. Белок NLRP3 является ключевым в активации клеток врожденного иммунитета (моноцитов и макрофагов) через цитоплазматический мультипротеиновый комплекс (инфламмасому), играющий важную роль в активации основного провоспалительного цитокина — интерлейкина 1 β (ИЛ 1 β). CAPS связан с наличием активирующих мутаций в гене, кодирующем белок NLRP3, которые усиливают процессы активации моноцитов. Под влиянием разнообразных триггеров моноциты, имеющие мутацию в *NLRP3*, начинают синтезировать огромное количество ИЛ 1 β .

В норме иммунная система способна защитить себя от избыточного количества активного ИЛ 1 β . Одним из наиболее эффективных механизмов защиты является выработка моноцитами антагониста рецептора ИЛ 1 (IL-1Ra), который способен нейтрализовать эффекты ИЛ 1, связываясь с его рецептором, и препятствовать взаимодействию рецептора и самого ИЛ 1. Взаимодействие антагониста рецептора ИЛ 1 с самим

рецептором блокирует передачу провоспалительного сигнала в клетку. Это механизм высокой степени регуляции, при помощи которого иммунная система пытается защитить саму себя от избытка ИЛ 1. Конечно же, этот механизм был взят на вооружение в качестве противовоспалительной терапии: был искусственно синтезирован антагонист рецептора ИЛ 1, известный как анакинра. К тому времени, когда молекулярный механизм CAPS был расшифрован, анакинра уже присутствовала на европейском рынке в качестве препарата для лечения ревматоидного артрита. В действительности анакинра не показала должной эффективности в лечении ревматоидного артрита, но по счастливой случайности средство оказалась высокоэффективным в отношении CAPS, и в настоящее время доступно для пациентов с этим заболеванием. На следующий день после введения анакинры у пациентов исчезли головная боль, лихорадка и быстро нормализовывались реактанты острой фазы. Помимо анакинры, которая используется в виде ежедневных подкожных инъекций, в настоящее время на рынке появился новый препарат — моноклональное антитело против ИЛ 1 канакинумаб, который вводят подкожно каждые 2 мес. Такое лечение приводит к значительному улучшению качества жизни пациентов. Еще один блокатор ИЛ 1 — рилонацепт. Он был зарегистрирован к применению при CAPS в США, но только для таких форм, как семейная холодовая крапивница и синдром Макла–Уэллса, тогда как канакинумаб зарегистрирован в США, Европе и Российской Федерации для всех фенотипов CAPS.

Периодические лихорадки — другая классическая группа аутовоспалительных заболеваний и синдромов. Эти состояния характеризуются рецидивирующими эпизодами лихорадки, которые начинаются в детском возрасте. Однако причинами периодических лихорадок могут быть инфекционные болезни, первичные иммунодефициты, отдельные мультифакториальные воспалительные, а также некоторые онкологические заболевания, например лейкоз или лимфома (табл. 2). Среди возможных причин периодических лихорадок присутствуют несколько наследственных аутовоспалительных заболеваний, таких как семейная средиземноморская лихорадка (FMF), синдром гипериммуноглобулинемии D (HIDS), TRAPS-синдром. Также известно об идиопатической лихорадке, не имеющей генетической природы — PFAPA-синдроме: лихорадка с афтозным стоматитом, лимфаденитом, фарингитом. Пациенты с PFAPA-синдромом имеют рецидивирующую лихорадку, протекающую с фарингитом и шейным лимфаденитом. Обычно эти эпизоды характеризуются строгой периодичностью, антибиотики неэффективны. Однократное применение глюкокортикоидов позволяет быстро купировать эпизод. Эпизоды PFAPA-синдрома исчезают также после тонзиллэктомии. Этот фенотип является весьма нередким в практике педиатра. В противоположность ему наследственные периодические лихорадки (FMF, HIDS и TRAPS) встречаются гораздо реже.

Наиболее распространенная форма периодических лихорадок — семейная средиземноморская лихорадка. Она весьма распространена в некоторых популяциях (армяне, турки, арабы, евреи). В основе лежат мутации в гене *MEFV*, кодирующем белок пирин. Мутации и сам ген впервые были описаны в 1997 г. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Классическими характеристиками являются короткие эпи-

Таблица 2. Причины периодической/рецидивирующей лихорадки в детском возрасте

Инфекционные болезни	<ul style="list-style-type: none"> • Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей • Инфекции мочевыводящих путей • Вирусные инфекции (вирус Эпштейна–Барр, парвовирус В19, герпесвирусы HSV-1 и HSV-2) • Бактериальные инфекции (<i>Borrelia</i>, <i>Brucella</i>, скрытые инфекции) • Паразитарные инфекции (малярия)
Первичные дефекты иммунной системы	<ul style="list-style-type: none"> • Первичные иммунодефициты • Циклическая нейтропения
Мультифакториальные воспалительные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Болезнь Бехчета • Системная красная волчанка • Болезнь Крона
Наследственные аутовоспалительные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Семейная средиземноморская лихорадка (FMF) • Дефицит мевалонаткиназы (гипериммуноглобулинемия D, HIDS) • Периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS) • Синдром Макла–Уэллса, FCAS
Злокачественные новообразования	<ul style="list-style-type: none"> • Острый лимфобластный лейкоз • Острая миелоидная лейкемия • Лимфома
Идиопатические	<ul style="list-style-type: none"> • PFAPA-синдром

Рис. 2. Диагностические критерии семейной средиземноморской лихорадки у детей

<p>Критерии клиники Тель-Хашомер (Тель-Авив)</p> <p>Большие критерии</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Рецидивирующие эпизоды лихорадки с полисерозитом 2. АА — амилоидоз при отсутствии других причин 3. Эффект от колхицина <p>Малые критерии</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Рецидивирующие лихорадки 2. Рожеподобные высыпания 3. Наличие FMF у родственников 1-й линии родства <p>Определенный диагноз: 2 больших критерия или 1 большой и 2 малых</p> <p>Вероятный диагноз: 1 большой и 1 малый критерий</p>	<p>Критерии Ливни</p> <p>Большие критерии</p> <p>Типичные приступы (1–4):</p> <ul style="list-style-type: none"> — Перитонит — Плеврит или перикардит — Моноартрит — Изолированная лихорадка — Редуцированные абдоминальные приступы <p>Малые критерии</p> <p>Редуцированные приступы (1–2):</p> <ul style="list-style-type: none"> — Боли в грудной клетке — Артралгии/артрит — Боли в нижних конечностях — Хороший ответ на колхицин (A&R 40: 1879-85; 1997)
---	--

Педиатрические критерии

Критерии	Трактовка
Лихорадка	Аксиллярная, $t > 38,0^{\circ}\text{C}$, продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 эпизодов
Боли в животе	продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 эпизодов
Боли в грудной клетке	продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 эпизодов
Артрит	продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 эпизодов, олигоартрит
Наследственность по FMF	

Yalcinkaya F. et al. *Rheumatology*. 2009; 48: 395–398.

зоды лихорадки (24–48 ч) в сочетании с выраженным серозитом, который выражается болями в животе и грудной клетке. Рвота, артрит или артралгии, рожеподобные высыпания на коже также могут наблюдаться в момент приступа. Обычно у пациентов случается несколько эпизодов в течение года. Два года назад нашими турецкими коллегами были предложены диагностические критерии семейной средиземноморской лихорадки у детей (рис. 2) [1, 2]. Эти критерии очень важны, однако они имеют невысокую специфичность, когда используются в группе пациентов, у которых присутствуют и другие аутовоспалительные заболевания. Конечно же, молекулярно-генетическое

исследование гена пирина крайне важно для постановки окончательного диагноза. Наиболее тяжелые и высокопенетрантные мутации расположены в 10-м экзоне. Этот участок гена кодирует доменный участок пирина, обладающий функциональной активностью. Важно отметить, что существует немалое число пациентов с классической клинической картиной семейной средиземноморской лихорадки, имеющих только одну мутацию в гене *MEFV*. Таким образом, генетическое тестирование очень важно в постановке диагноза, однако следует обращать внимание и на клинический фенотип. В недавнем исследовании у детей с периодическими лихорадками мы описали

группу пациентов с двумя высокопенетрантными мутациями в разных генах, имеющих FMF-подобный фенотип (выраженный абдоминальный болевой синдром, боль в грудной клетке, плеврит), и степень сходства с FMF прогрессивно снижалась в соответствии с числом и степенью пенетрантности мутаций. В противоположность этому у пациентов, имеющих одну низкопенетрантную мутацию либо не имеющих мутаций в гене пирина, чаще регистрируют PFAPA-подобный фенотип. Этот пример подтверждает, что присутствие *MEFV*-мутаций имеет значение в детерминации клинического фенотипа и доказывает эффект «дозы гена».

Пирин является белком, взаимодействующим с инфламмасомой — системой, о которой упомянуто ранее. Не совсем ясно, играет ли пирин регуляторную роль в активации NLRP3-инфламмосомы, или он индуцирует ее активацию. В любом случае, моноциты пациентов с FMF способны секретировать большие количества ИЛ 1 β , чем здоровые пациенты.

Как известно, заболевание лечится колхицином — высокоэффективным препаратом. Стандартные дозы колхицина для детей и взрослых представлены на рис. 3 [3, 4]. Данные регистра показывают наличие большого числа пациентов с FMF с частичным ответом на колхицин. Таким образом, колхицин является важным препаратом первой линии, однако некоторые пациенты, имеющие неполный ответ, продолжают сохранять эпизоды лихорадки и/или имеют субклиническое повышение концентрации реактантов острой фазы. Часть этих пациентов в будущем развивают амилоидоз. Из литературных данных известно, что блокада ИЛ 1 — лучший способ лечения колхицинрезистентных больных. Известно несколько клинических случаев применения анакинры с хорошим ответом у таких пациентов, а недавнее плацебоконтролируемое исследование продемонстрировало эффективность рилонацепта.

Рис. 3. Лечение семейной средиземноморской лихорадки

Дозы колхицина

Для взрослых: 1,2–1,8 мг/сут

Для детей:

< 5 лет: \leq 0,5 мг/сут

6–10 лет: 1 мг/сут

> 10 лет: 1,5 мг/сут

Увеличение дозы с 0,25 мг до 2 мг/сут (максимум)

Kallinich T. et al. *Pediatrics*. 2007 (Consensus).

N.B. (!) Учитывать лекарственное взаимодействие с макролидами, циметидином, симвастатином (метаболизм через систему CYP3A4).

Рис. 4. Дефицит мевалоновой киназы (гипериммуноглобулинемия D, голландская лихорадка)



Frenkel J. *Rheumatology*. 2001



Drenth J.P. *NEJM*. 2001

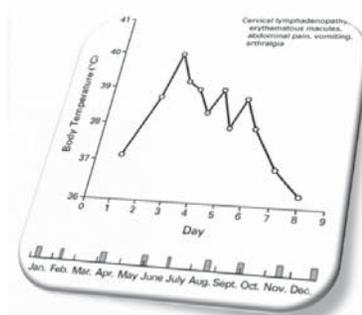
Синдром гипериммуноглобулинемии D — еще одно заболевание из группы периодических лихорадок, относящееся к аутовоспалительным синдромам.

С большой долей вероятности можно сказать, что в Российской Федерации проживают несколько подобных больных, поскольку мутации в гене *MVK* при других аутовоспалительных заболеваниях встречаются примерно с одинаковой частотой в разных популяциях. Это весьма необычное заболевание, также известное как голландская лихорадка, т.к. впервые было описано в голландской популяции, но в настоящее время присутствует повсеместно. Патология связана с частичным снижением активности фермента мевалоновой киназы из-за мутаций в гене *MVK*. В связи с этим заболевание часто называют дефицитом мевалоновой киназы (МКД). Пациенты с синдромом гипериммуноглобулинемии D имеют эпизоды, напоминающие таковые при FMF, но длящиеся от 5 до 7 сут. Во время этих эпизодов больные жалуются на боли в животе, высыпания на коже, артралгии (рис. 4) [5, 6]. Часто имеет место увеличение лимфатических узлов, иногда — фарингит. В связи с этим эпизоды лихорадки напоминают PFAPA-синдром, который, однако, протекает значительно легче. У больных МКД диагностируют выраженный абдоминальный синдром в сочетании с рвотой и диареей. После приступа пациенты, как правило, выглядят абсолютно здоровыми, и так до следующего эпизода. Необычность этого заболевания заключается в том, что оно не связано с мутациями в генах иммунной системы, а относится к метаболическим. В действительности мевалоновая киназа — это фермент, участвующий в биосинтезе холестерина. Полное отсутствие активности фермента приводит к развитию тяжелого метаболического заболевания, известного как мевалоновая ацидурия и характеризующегося тяжелым поражением центральной нервной системы (задержка психического развития и атаксия) в сочетании с периодической лихорадкой.



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Goldfinger S.E. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N. Engl. J. Med.* 1972; 287 (25): 1302.



Остается загадкой истинный механизм развития заболевания: почему дефицит этого фермента способен периодически вызывать активацию воспалительного ответа.

Во время лихорадочного приступа у пациентов с МКД в моче всегда определяется мевалоновая кислота, концентрация которой можно измерить с диагностической целью.

Подобно пациентам с CAPS, разные мутации в гене *MVK* приводят к наличию широкого спектра заболеваний: от наиболее тяжелой формы — мевалоновой ацидурии, при которой активность фермента практически не определяется, до менее тяжелого гипериммуноглобулин D-фенотипа, при котором пациенты вне приступа выглядят здоровыми и имеют нормальное психическое развитие. При последней форме болезни больной имеет достаточно высокую остаточную активность фермента.

Как следует лечить таких больных? Эпизоды лихорадки хорошо отвечают на глюкокортикоиды, назначаемые по требованию. Однако, если пациенты имеют большое число эпизодов или требуют больших доз гормонов для контроля лихорадки, необходимо применять препараты второй линии. Применение талидомида неэффективно. Использование блокаторов ИЛ 1 иногда приводит к хорошему контролю эпизодов лихорадки, но даже и оно не всегда сопровождается однозначно эффективным и продолжительным ответом, который наблюдают при других аутовоспалительных заболеваниях (CAPS, семейная средиземноморская лихорадка, TRAPS-синдром). По данным нашего регистра (Eurofever), мы имеем различный эффект применения блокаторов ИЛ 1 (анакинра) и блокаторов фактора некроза опухоли (ФНО) α .

В действительности отдельные пациенты не отвечают на оба препарата, другие достаточно хорошо отвечают на анакинру и не отвечают на этанерцепт (анти-ФНО α), и наоборот. Достаточно любопытным выглядит тот факт, что трансплантация костного мозга является эффективной в терапии мевалоновой ацидурии. Один из наших пациентов имел очень тяжелую форму заболевания, но после трансплантации костного мозга из клеток пуповинной крови от неродственного донора более не имеет каких-либо симптомов.

Еще одна периодическая лихорадка — периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО (TRAPS-синдром). TRAPS-синдром — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, связанное с наличием мутаций в гене рецептора 1 ФНО α . Существует 2 типа

рецепторов для ФНО α — еще одного важного цитокина системы врожденного иммунитета. TRAPS-синдром — труднодиагностируемое заболевание. Классически оно характеризуется продолжительным эпизодом лихорадки, сопровождающейся конъюнктивитом, артралгиями, миалгиями, болью в животе. В действительности клинические проявления достаточно похожи с таковыми при других периодических лихорадках. При TRAPS-синдроме, особенно в первые годы болезни, эпизоды лихорадки достаточно продолжительны (от 1 до 3 нед). Клиническая картина напоминает дебют системного ювенильного артрита ввиду наличия выраженного системного воспаления. Однако через несколько недель происходит спонтанная нормализация воспалительной активности, но через 4–6 мес развивается стереотипный рецидив лихорадки. По сравнению с другими формами периодических лихорадок, при которых эпизоды случаются несколько раз в год (иногда даже ежемесячно), у пациентов с TRAPS-синдромом обычно регистрируют 1–2 эпизода в год. Как уже было сказано выше, во время лихорадки у больного можно отметить ряд клинических проявлений (сыпь, артралгии, конъюнктивит), что встречается и при других аутовоспалительных синдромах. Однако существует ряд специфических симптомов: периорбитальный отек и моноцитарный фасцит (рис. 5) [7, 8]. Фасцит — серьезное проявление TRAPS-синдрома, характеризуется выраженными миалгиями без повышения активности креатинфосфокиназы, сопровождается болезненной эритемой. Его возможно диагностировать при помощи магнитно-резонансной томографии. На рис. 5 можно увидеть разные формы сыпи во время лихорадочного эпизода: уртикарную, эритематозную, макуло-папулезную, аннулярную и т. д. [7, 8]. Мутации при TRAPS-синдроме затрагивают экстрацеллюлярную часть рецептора ФНО-1. Существует несколько видов мутаций, но наиболее релевантные из них по отношению к заболеванию происходят в области цистеиновых остатков. Эти мутации гораздо значимы, поскольку затрагивают дисульфидные связи, которые важны для обеспечения конформационной структуры белковой молекулы. Мутации в области цистеиновых остатков приводят к значимому изменению белковой молекулы и, соответственно, грубому нарушению ее функции. Классические высокопенетрантные мутации встречаются при TRAPS-синдроме. Все мутации связаны с тяжелыми фенотипами, а их носители, как правило, имеют клинические проявления. Другие мутации, как, например, *R92Q* или *P46L*, обычно незна-

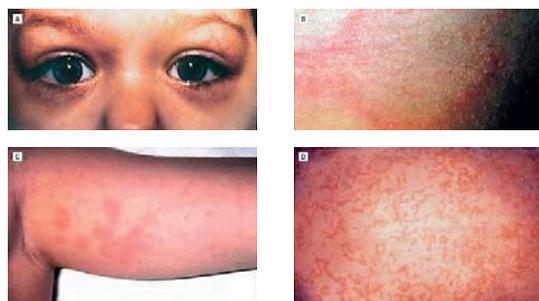
Рис. 5. Лихорадка при TRAPS-синдроме в сочетании

- с болью в животе
- болью в грудной клетке
- артралгией/артритом
- тестикулярной болью
- моноцитарным фасцитом



Hull K.M. *Ann Int Med.* 2002

- эритематозной сыпью
- периорбитальным отеком
- конъюнктивитом, увеитом
- лимфаденопатией



Toro J.R. *Arch Dermatol.* 2000

чительно влияют на структуру белка и ассоциируются с легкими фенотипами. Важно помнить, что такая мутация, как R92Q, встречается у 3% популяции, что позволяет рассматривать ее как полиморфизм.

Патогенез этого заболевания очень сложен. Первый механизм (освобождение) связан с дефектом шеддинга (сброса) рецепторов с поверхности клеточной мембраны. Шеддинг позволяет нейтрализовать избыток ФНО α, т.к. свободный растворимый рецептор связывает избыток провоспалительных цитокинов во внеклеточном пространстве, препятствуя их взаимодействию с мембранным рецептором и передаче провоспалительного сигнала в клетку. Этот механизм длительное время считали основным с момента описания патогенеза данного заболевания. В действительности мутантный рецептор не способен достичь клеточной мембраны и остается в эндоплазматическом ретикулуме. Перегрузка клеток врожденного иммунитета (моноциты и макрофаги) мутантным протеином приводит к их активации и продукции нескольких провоспалительных цитокинов (рис. 6) [9–14].

При лечении TRAPS-синдрома, как и других периодических лихорадок, можно использовать глюкокортикоиды

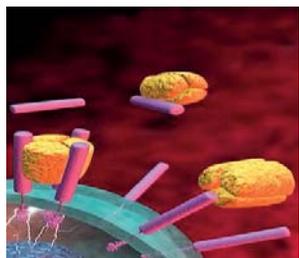
по требованию. Пациенты обычно хорошо отвечают на гормональную терапию, особенно если у них имеет место несколько эпизодов лихорадки в год. Назначают короткий курс глюкокортикоидов в течение нескольких дней (например, 1 мг/кг в течение 3–4 сут и затем постепенная отмена). Однако часть больных, страдающих частыми приступами лихорадки, становятся стероидзависимыми. Такие больные нуждаются в терапии препаратами второй линии.

Любые иммуносупрессанты неэффективны. С момента описания заболевания пациентов лечили этанерцептом. Это было связано с обнаружением дефекта шеддинга ФНО-рецепторов как основного звена патогенеза заболевания. Группа исследователей из Национального института здоровья США применяла этанерцепт у 15 пациентов. Препарат сравнительно неплохо контролировал воспалительную активность, но оказался не столь эффективным, как ожидалось. В конечном итоге всем больным пришлось его отменить ввиду снижения эффективности. Важно отметить, что применение моноклональных антител против ФНО α (например, инфликсимаба) сопровождалось обострением заболевания, и их не следует использовать для лечения TRAPS-синдрома. В связи с неэффективно-

Рис. 6. Патогенетические механизмы TRAPS-синдрома

1. Дефект шеддинга рецептора ФНО

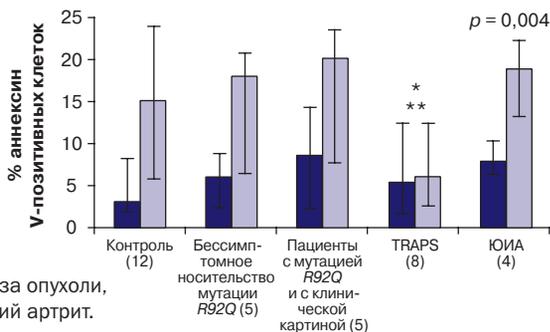
Mc. *Dermat. Cell.* 1999



Примечание. ФНО — фактор некроза опухоли, ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

2. Дефект апоптоза (нейтрофилы и моноциты)

D’Osueldo et al. *A&R.* 2006
Siebert et al. *A&R.* 2006



3. Дефект движения мутантного рецептора ФНО

Todd et al. *Immunology.* 2004
Siebert et al. *FEBS Letters.* 2005
Lobito et al. *Blood.* 2006

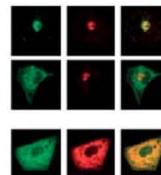
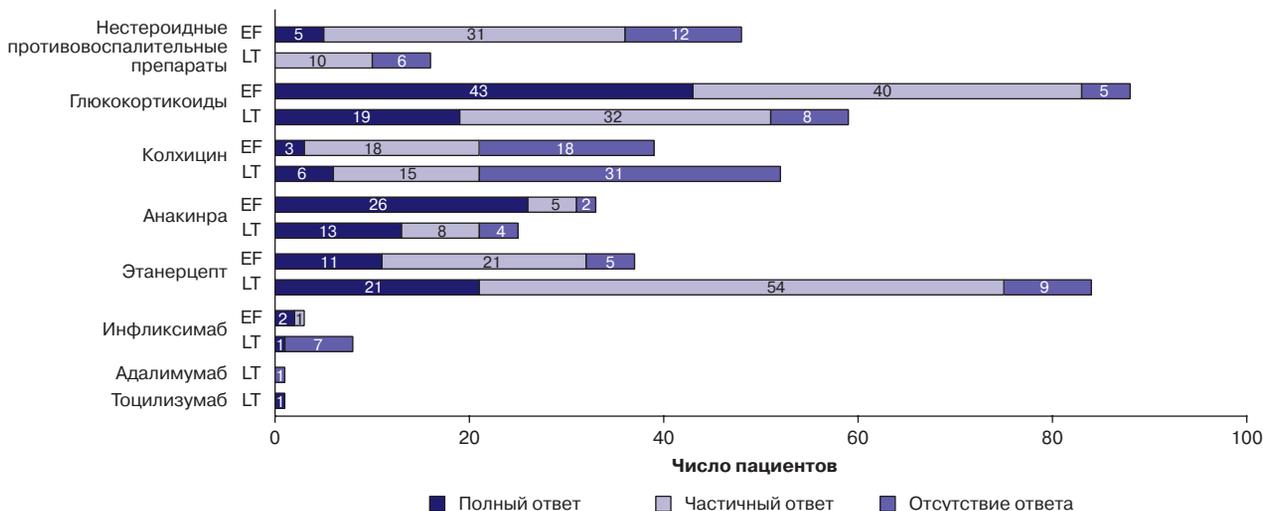


Рис. 7. Ответ на лечение TRAPS-синдрома (данные литературы и регистра Eurofever)



137 пациентов из регистра Eurofever (EF) 187 пациентов по данным литературы (LT)

Рис. 8. Синдром Блау

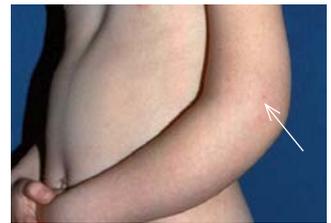
- Ранний дебют
- Гранулематозный полиартрит
- Высыпания
- Увеит

Blau E.B. *J. Pediatrics*. 1985

- Мутация гена *NOD2/CARD 15* (16q12)

Miceli-Richard C. et al. *Nature Genetics*. 2001**Рис. 9.** Пиогенный стерильный артрит в сочетании с гангренозной пиодермией и акне (PAPA-синдром)

- Ранний дебют
- Стерильный пиогенный артрит
- Гангренозная пиодермия
- Выраженное акне

Lindor N.M. *Mayo Clin. Proc.* 1997

- Мутация гена *PSTPIP1* 15q24-q25.1

Wise C.A. *Hum. Mol. Genetics*. 2002

стью этанерцепта мы стали применять блокаторы ИЛ 1. Первый опыт применения анакинры показал резкое улучшение течения заболевания. Все пациенты ($n = 5$) достигли полного контроля заболевания, однако у всех произошло обострение на 15-е сут после отмены анакинры [15]. Повторное (после отмены) применение препарата было столь же эффективно в плане контроля воспалительного процесса. По данным регистра Eurofever, применение анакинры сопровождалось более высокой частотой полного ответа по сравнению с этанерцептом. В действительности все случаи применения анакинры показали ее высокую эффективность в виде достижения полного ответа на терапию у всех наблюдаемых. По этой причине применение блокаторов ИЛ 1 в настоящее время рассматривают как терапию первой линии у пациентов с TRAPS-синдромом (рис. 7) [16].

Синдром Блау также является необычным и редким патологическим состоянием, которое характеризуется очень ранним дебютом полиартрита в сочетании с полиморфными кожными высыпаниями и гранулематозным пануевитом (рис. 8) [17, 18].

Заболевание связано с мутациями в гене *NOD2/CARD15*. Артрит является истинно гранулематозным, с выраженным пролиферативным теносиновитом. Посредством биопсии синовиальной оболочки можно обнаружить гранулему. Очень типичной для этого заболевания является зудящая икhtiозоформная сыпь. При наличии таких высыпаний у пациента очень раннего возраста с полиартритом необходимо подумать о синдроме Блау и тщательно отслеживать риск возможного пануевита.

Последняя интересная группа аутовоспалительных заболеваний характеризуется наличием пиогенных проявлений. Это очень необычная группа заболеваний, и в России имеется достаточное число таких пациентов. Речь идет о PAPA-синдроме. Примером может послужить пункция коленного сустава у трехлетнего

ребенка с выраженным артритом. Предшествующие 2 эпизода лечили при помощи антибиотиков, но без эффекта. Синовиальная жидкость, полученная из сустава, похожа на таковую при септическом артрите. Однако важно отметить, что синовиальная жидкость стерильна. Данное состояние называют PAPA-синдромом, оно характеризуется пиогенным стерильным артритом в сочетании с гангренозной пиодермией, выраженными акне и фурункулезом (рис. 9) [19, 20]. Заболевание связано с наличием мутаций в гене *PSTPIP1*, описанном в 2002 г. PAPA-синдром считают редким явлением, хотя в действительности оно не столько редкое, сколько плохо распознаваемое. Все случаи периодических лихорадок и аутовоспалительных заболеваний в Европе включают в регистр Eurofever. Большинство пациентов — из Италии. Анализируя данные регистра, становится ясно, что существует большая задержка в постановке диагноза — более 18 лет. Очень важным для постановки диагноза следует считать тот факт, что пиогенный артрит может быть первым симптомом заболевания, и при подозрении на него нет необходимости ждать появления кожных симптомов. Действительно, выраженные кожные проявления, такие как гангренозная пиодермия и акне, регистрируют позже, в подростковом возрасте. Другими клиническими проявлениями PAPA-синдрома могут быть гнойный гидраденит, очаги остеолизиса и стерильные межмышечные абсцессы. В данной лекции важно подчеркнуть, что ключевой особенностью моногенных аутовоспалительных заболеваний является хороший ответ на блокаторы ИЛ 1.

Недавние исследования показали, что NLRP3-инфлам-масома может стимулироваться множеством различных стимулов: не только патогенными молекулами (PAMPs), но и молекулами, высвобождающимися в результате тканевого повреждения (DAMPs). Это имеет важное значение для большого числа других мультифакториальных

заболеваний, таких как подагра, атеросклероз, асбестоз, амилоидоз и т. п.

На самом деле, последняя из представленных групп заболеваний имеет много общего с моногенными аутовоспалительными заболеваниями: отсутствие аутоантител и преимущественное участие системы врожденного иммунитета, нежели приобретенного.

Типичным примером следует считать системный ювенильный идиопатический артрит, который в настоящее время рассматривают как мультифакториальное аутовоспалительное заболевание. Существует много доказательств ведущей роли врожденного иммунитета в патогенезе этого заболевания. Одним из них следует считать оптимальный ответ на терапию блокаторами ИЛ 1: анакинрой, что было показано ранее, и канакинумабом, эффективность которого была подтверждена нашей группой исследователей, и результаты были опубликованы в *New Engl. J. Med.* [21].

Подводя итоги, важно еще раз подчеркнуть, что аутовоспалительные заболевания — это группа наследственных и мультифакториальных заболеваний, связанных с гиперактивацией клеток врожденного иммунитета. В большинстве заболеваний этой группы ИЛ 1 играет ключевую роль. Все еще остаются открытыми вопросы распознавания аутовоспалительных синдромов, необходимо существенно улучшать их диагностику. До сих пор мало информации о разных способах лечения большинства аутовоспалительных заболеваний. Блокаторы ИЛ 1 не являются широкодоступными в разных странах. Необходимо накапливать и учитывать данные об эффективности и безопасности блокаторов ИЛ 1. Для этого существует регистр Eurofever, в котором собраны все случаи аутовоспалительных заболеваний в Европе и за ее пределами. Как было отмечено на совещании PRINTO, в регистре присутствуют пациенты со всего мира, в т. ч. из России.

REFERENCES

1. Yalcinkaya F., Ozen S., Ozcazar Z.B., Aktay N., Cakar N., Duzova A., Kasapcopur O., Elhan A.H., Doganay B., Ekim M., Kara N., Uncu N., Bakkaloglu. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48 (4): 395–398.
2. Livneh A., Langevitz P., Zemer D., Zaks N., Kees S., Lidar T., Migdal A., Padeh S., Pras M. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997; 40 (10): 1879–1885.
3. Goldfinger S.E. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N. Engl. J. Med.* 1972; 287 (25): 1302.
4. Kallinich T., Haffner D., Niehues T., Huss K., Lainka E., Neudorf U., Schaefer C., Stojanov S., Timmann C., Keitzer R., Ozdogan H., Ozen S. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007; 119 (2): 474–483.
5. Frenkel J. Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinaemia D. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40 (5): 579–584.
6. Drenth J.P. Hereditary periodic fever. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (24): 1748–1757.
7. Hull K.M., Drewe E., Aksentjevich I., Singh H.K., Wong K., McDermott E.M., Dean J., Powell R.J., Kastner D.L. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an auto-inflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)*. 2002; 81 (5): 349–368.
8. Toro J.R. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch. Dermatol.* 2000; 136 (12): 1487–1494.
9. Toro J.R., Aksentjevich I., Hull K.M., Dean J., Kastner D.L. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch. Dermatol.* 2000; 136 (12): 1487–1494.
10. D’Osueldo A., Ferlito F., Prigione I., Obici L., Meini A., Zulian F., Pontillo A., Corona F., Barcellona R., Di Duca M., Santamaria G., Traverso F., Picco P., Baldi M., Plebani A., Ravazzolo R., Ceccherini I., Martini A., Gattorno M. 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.
11. Siebert S., Amos N., Fielding C.A., Wang E.C., Aksentjevich I., Williams B.D., Brennan P. Reduced tumor necrosis factor signaling in primary human fibroblasts containing a tumor necrosis factor receptor superfamily 1A mutant. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (4): 1287–1292.
12. Todd I., Radford P.M., Draper-Morgan K.A., McIntosh R., Bainbridge S., Dickinson P., Jamhawi L., Sansaridis M., Huggins M.L., Tighe P.J., Powell R.J. Mutant forms of tumour necrosis factor receptor I that occur in TNF-receptor-associated periodic syndrome retain signalling functions but show abnormal behaviour. *Immunology*. 2004; 113 (1): 65–79.
13. Siebert S. Mutation of the extracellular domain of tumor necrosis factor receptor 1 causes reduced NF-kappaB activation due to decreased surface expression. *FEBS Letters*. 2005; 579 (23): 5193–5198.
14. Lobito A.A., Kimberley F.C., Muppidi J.R., Komarow H., Jackson A.J., Hull K.M., Kastner D.L., Sreaton G.R., Siegel R.M. Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS). *Blood*. 2006; 108 (4): 1320–1327.
15. Gattorno M., Pelagatti M.A., Meini A., Obici L., Barcellona R., Federici S., Buoncompagni A., Plebani A., Merlini G., Martini A. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (5): 1516–1520.
16. Ter Haar N., Lachmann H., Ozen S., Woo P., Uziel Y., Modesto C., Kone-Paut I., Cantarini L., Insalaco A., Neven B., Hofer M., Rigante D., Al-Mayouf S., Touitou I., Gallizzi R., Papadopoulou-Alataki E., Martino S., Kuemmerle-Deschner J., Obici L., Iagaru N., Simon A., Nielsen S., Martini A., Ruperto N., Gattorno M., Frenkel J. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (5): 678–685.
17. Blau E.B. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *J. Pediatr.* 1985; 107 (5): 689–693.
18. Miceli-Richard C., Lesage S., Rybojad M., Prieur A.M., Manouvrier-Hanu S., Hafner R., Chamailard M., Zouali H., Thomas G., Hugot J.P. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat. Genet.* 2001; 29 (1): 19–20.
19. Lindor N.M. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 1997; 72 (7): 611–615.

20. Wise C.A. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum. Mol. Genet.* 2002; 11 (8): 961–969.

21. Ruperto N., Brunner H.I., Quartier P., Constantin T., Wulfraat N., Horneff G., Brik R., McCann L., Kasapcopur O., Rutkowska-Sak L., Schneider R., Berkun Y., Calvo I., Erguven M., Goffin L., Hofer M.,

Kallinich T., Oliveira S.K., Uziel Y., Viola S., Nistala K., Wouters C., Cimaz R., Ferrandiz M.A., Flato B., Gamir M.L., Kone-Paut I., Grom A., Magnusson B., Ozen S., Sztajnбок F., Lheritier K., Abrams K., Kim D., Martini A., Lovell D.J. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *New Engl. J. Med.* 2012; 367; 25: 2396–2406.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

Перевод подготовил канд. мед. наук М. М. Костик, доцент кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ