

Е.И. Алексеева^{1,2}, К.В. Савостьянов¹, Т.В. Слепцова¹, А.А. Пушков¹, С.И. Валиева¹, Т.М. Бзарова¹, К.Б. Исаева¹, Е.Г. Чистякова^{1,2}, А.М. Чомахидзе¹, Р.В. Денисова¹, А.Г. Никитин¹, А.В. Пахомов¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Клинические и молекулярно-генетические особенности аутовоспалительных синдромов у детей

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 15.06.2015 г., принята к печати: 29.06.2015 г.

Цель исследования: изучить распространенность и особенности клинической картины аутовоспалительных синдромов среди больных системным ювенильным идиопатическим артритом. **Методы:** проведено проспективное нерандомизированное исследование. У всех его участников методом секвенирования изучали наличие мутаций в генах TNFRSF1A и NLRP3. **Результаты:** обследованы 90 детей (27 мальчиков, 63 девочки) в возрасте от 1 до 17 (медиана 8,2) лет с направляющим диагнозом: «Системный ювенильный идиопатический артрит». В результате у 10 (14%) пациентов обнаружены мутации в гене TNFRSF1A, приводящие к развитию TRAPS-синдрома (у 8 — наиболее распространенная мутация R92Q; у 3 — не описанные ранее мутации в гене NLRP3). У 2 пациентов был диагностирован синдром CINCA/NOMID, у 1 — синдром Макла–Уэллса. В 3 случаях у родственников первой линии родства были идентифицированы мутации, приводящие к развитию TRAPS-синдрома. Рассмотрены классические примеры аутовоспалительных синдромов, таких как криопиринассоциированный периодический синдром (CAPS) и периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS). Представлены данные об их патогенезе, клинических признаках, диагностике и лечении. **Заключение:** показано, что своевременное выявление и адекватное лечение пациентов с аутовоспалительными синдромами, характеризующимися тяжелым течением и серьезным прогнозом, затруднено по причинам недостаточной осведомленности врачей-педиатров и недоступности генетической диагностики этих синдромов. Обоснована необходимость разработки универсальной модели диагностического алгоритма выявления аутовоспалительных синдромов с применением технологии секвенирования нового поколения.

Ключевые слова: дети, аутовоспалительные синдромы, ювенильный идиопатический артрит, молекулярно-генетическая диагностика, секвенирование нового поколения, CAPS, TRAPS.

(Для цитирования: Алексеева Е.И., Савостьянов К.В., Слепцова Т.В., Пушков А.А., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Чомахидзе А.М., Денисова Р.В., Никитин А.Г., Пахомов А.В. Клинические и молекулярно-генетические особенности аутовоспалительных синдромов у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (3): 363–373. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1372)

E.I. Alexeeva^{1,2}, K.V. Savostyanov¹, T.V. Sleptsova¹, A.A. Pushkov¹, S.I. Valieva¹, T.M. Bzarova¹, K.B. Isaeva¹, E.G. Chistyakova^{1,2}, A.M. Chomakhidze¹, R.V. Denisova¹, A.G. Nikitin¹, A.V. Pakhomov¹

¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Clinical and Molecular Genetic Features of Autoinflammatory Syndromes in Children

Objective: Our aim was to study the prevalence and clinical features of autoinflammatory syndromes among patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. **Methods:** A prospective nonrandomized study was conducted. All its members have been studied for mutations in TNFRSF1A and NLRP3 genes by the sequencing method. **Results:** 90 children (27 boys, 63 girls) aged from 1 to 17 (average age 8.2) years, with a guide diagnosis: «Systemic juvenile idiopathic arthritis», were examined. As a result, 10 (14%) patients showed mutations in TNFRSF1A gene, leading to the development of TRAPS-syndrome (8 had the most common mutation of R92Q; 3 — not previously described mutations in NLRP3 gene). 2 patients had the diagnosis of CINCA/NOMID Syndrome, 1 — Muckle–Wells Syndrome. In three cases, mutations leading to the development of TRAPS-syndrome were identified in the first line of descent. Classical examples of autoinflammatory syndromes such as cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS), and tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). The data about their pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment is presented. **Conclusion:** It is shown that early detection and adequate treatment of patients with autoinflammatory syndromes, characterized by severe disease and serious prognosis, is difficult due to lack of awareness of pediatricians and unavailability of genetic diagnosis of these syndromes. The necessity of the development of a universal model of the diagnostic algorithm for identification of autoinflammatory syndromes using next-generation sequencing technologies is grounded.

Key words: children, autoinflammatory syndromes, juvenile idiopathic arthritis, molecular genetic diagnosis, next-generation sequencing, CAPS, TRAPS.

(For citation: Alexeeva E. I., Savostyanov K. V., Sleptsova T. V., Pushkov A. A., Valieva S. I., Bzarova T. M., Isaeva K. B., Chistyakova E. G., Chomakhidze A. M., Denisova R. V., Nikitin A. G., Pakhomov A. V. Clinical and Molecular Genetic Features of Autoinflammatory Syndromes in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (3): 363–373. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1372)

ОБОСНОВАНИЕ

Аутовоспалительные заболевания (синдромы) человека (human autoinflammatory diseases, HAIDS) — это гетерогенная группа редких генетически детерминированных состояний, характеризующихся непровоцируемыми спонтанными приступами воспаления, проявляющихся лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин [1]. Аутовоспалительные синдромы дебютируют чаще всего в детском возрасте, иногда на первом году жизни. Большинство аутовоспалительных синдромов — это моногенные болезни, обусловленные мутацией одного гена, наследуемые по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу.

По данным регистра EUROFEVER, полученным из 32 стран мира, зарегистрировано более 3 тыс. пациентов с аутовоспалительными синдромами, из них 152 человека с CAPS. В России к настоящему моменту отсутствуют систематизированные данные о частоте встречаемости аутовоспалительных синдромов. Однако известно, что в Российской Федерации зарегистрированы 23 пациента с такой формой патологии [2]. Вместе с тем сходство клинической картины аутовоспалительных синдромов и ревматических болезней позволяет предположить наличие таких пациентов среди детей, поступающих в лечебные учреждения с диагнозом: «Системный ювенильный идиопатический артрит» (ЮИА).

Согласно данным литературы, а также базе данных по мутациям HGMD [3], большинство патогенных мутаций, являющихся причиной развития аутовоспалительных синдромов, расположены в определенных областях (так называемых горячих точках) генов *TNFRSF1A* и *NLRP3* [4]. Так, например, наибольшее число описанных к настоящему времени мутаций в гене *TNFRSF1A* расположено в экзоне 04 данного гена, при этом наиболее распространенной является мутация с.362G>A (R92Q) [5].

Целью нашего исследования было изучить распространенность и особенности клинической картины аутовоспалительных синдромов среди больных системным ЮИА.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование были подтвержденный диагноз системного ЮИА, возраст пациентов младше 18 лет, согласие родителей на проведение молекулярно-генетического анализа.

Условия проведения

Молекулярно-генетический анализ образцов крови детей, госпитализированных в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва), проводили в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии НЦЗД.

Продолжительность исследования

Период включения в исследование составил 1 год 3 мес (с декабря 2013 по февраль 2015 г.).

Описание медицинского вмешательства

Для проведения молекулярно-генетического анализа всем пациентам производилось взятие цельной венозной крови.

Исходы исследования

Основным исходом исследования служила идентификация мутаций в генах *TNFRSF1A* и *NLRP3*, являющихся причиной развития аутовоспалительных синдромов CAPS и TRAPS.

Методы регистрации исходов

Геномная ДНК была выделена из цельной венозной крови методом экстракции фенол-хлороформом. Фрагменты генов *TNFRSF1A* и *NLRP3*, содержащие все кодирующие участки с прилегающими интронными областями, были получены с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфичных праймеров (таблица с последовательностями). Участки исследуемых генов амплифицировали с использованием метода ПЦР на термоциклере Bio-Rad T100 (США) в 20 мкл реакционной смеси следующего состава: 70 мМ буфер Трис-НСI (рН = 8,8), 16,6 мМ сульфат аммония, 0,01% Твин-20, 2 мМ хлорид магния, 200 нмоль каждого dNTP, 500 нмоль праймеров (Евроген, Россия), 1,5 ед. Таq ДНК-полимеразы (Евроген, Россия), 20–50 нг геномной ДНК.

Условия ПЦР: 95°C/2 мин — 1-й цикл; 94°C, 10 с, 54–66°C, 60 с — 40 циклов. Идентификацию продуктов реакции проводили в агарозном геле.

После этого все фрагменты были проанализированы методом прямого автоматического секвенирования с использованием набора BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, США) на автоматическом секвенаторе ДНК ABI 3500 XL (Applied Biosystems, США).

Полученные последовательности были наложены на референсные последовательности RefSeqGene NM_001065.3 (*TNFRSF1A*) и NM_004895.4 (*NLRP3*) из базы данных Национального центра биотехнологической информации [6].

Этическая экспертиза

От родителей всех детей было получено информированное согласие на проведение молекулярно-генетического анализа.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили при помощи программного обеспечения STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде медианы и 25-го; 75-го перцентилей [Me (25; 75)]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 90 детей (27 мальчиков и 63 девочки) в возрасте от 1 до 17 лет, медиана 8,2 года (4,7; 11,5), которые были госпитализированы в ревматологическое отделение НЦЗД с направляющим диагнозом: «Системный ЮИА». Средний возраст дебюта заболевания составил 3 (1,5; 5,1) года, длительность — 4,4 (1,0; 7,6) года (табл. 1). Наиболее частыми симптомами были лихорадка, артрит или артралгии, сыпь, гепато- и спленомегалия, лимфаденопатия, головная боль, боль в животе и поражение глаз (см. табл. 1). В период обострений у всех пациентов регистрировалось значительное повышение лабораторных показателей активности болезни: лейко- и тромбоцитоз, анемию, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ; см. табл. 1).

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение (n = 90)
Девочки, абс.	63
Мальчики, абс.	27
Возраст, годы	8,2 (4,7; 11,5)
Длительность заболевания, годы, Ме (25; 75)	4,4 (1; 7,6)
Возраст дебюта заболевания, годы, Ме (25; 75)	3 (1,5; 5,1)
Число проявлений на одного больного, Ме (25; 75)	5,8 (4,1; 7,2)
Клинические признаки:	
• лихорадка	90 (100%)
• сыпь	86 (96%)
• артрит/артралгии	90 (100%)
• гепатоспленомегалия	86 (96%)
• лимфаденопатия	85 (94%)
• головная боль	37 (62%)
• боль в животе	35 (58%)
• поражение глаз	19 (21%)
• серозиты	17 (19%)
СОЭ, мм/ч (N до 20), Ме (25; 75)	56 (38; 68)
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л, Ме (25; 75)	17 (13; 23)
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л, Ме (25; 75)	550 (470; 680)
Гемоглобин, г/л, Ме (25; 75)	96 (79; 108)
СРБ, мг/л (N до 5), Ме (25; 75)	87 (52; 146)

Таблица 2. Результаты поиска мутаций в генах *TNFRSF1A* и *NLRP3* у пациентов, включенных в исследование

№	Имя	Ген	Мутации		Примечания
			Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	
1	Пациент Г.	<i>TNFRSF1A</i>	c.362G>A	p.Arg121Gln (R92Q)	Гетерозигота
2	Пациент Ж.	<i>TNFRSF1A</i>	c.362G>A	p.Arg121Gln (R92Q)	Гетерозигота
3	Пациент И.	<i>TNFRSF1A</i>	c.362G>A	p.Arg121Gln (R92Q)	Гетерозигота
4	Пациент Д.	<i>TNFRSF1A</i>	c.362G>A	p.Arg121Gln (R92Q)	Гетерозигота
5	Пациент С.	<i>TNFRSF1A</i>	c.362G>A	p.Arg121Gln (R92Q)	Гомозигота
6	Пациент Лщ.	<i>TNFRSF1A</i>	c.362G>A	p.Arg121Gln (R92Q)	Гетерозигота
7	Пациент Лл.	<i>TNFRSF1A</i>	c.362G>A	p.Arg121Gln (R92Q)	Гетерозигота
8	Пациент Мс.	<i>TNFRSF1A</i>	c.362G>A	p.Arg121Gln (R92Q)	Гетерозигота
9	Пациент Кр.	<i>TNFRSF1A</i>	c.792delT	p.Lys265Serfs*87	Не описана
10	Пациент Мр.	<i>TNFRSF1A</i>	c.374G>A	p.Cys125Tyr (C96Y)	Гетерозигота
11	Пациент Кн.	<i>NLRP3</i>	c.2861C>T	p.Thr954Met	Не описана
12	Пациент Кз.	<i>NLRP3</i>	c.796C>T	p.Leu266Phe	Не описана
13	Пациент Т.	<i>NLRP3</i>	c.2173C>A	p.Leu725Ile	Патогенность неизвестна
14	Пациент Кв.	<i>NLRP3</i>	c.2113C>A	p.Gln705Lys (Q705K)	Полиморфизм*
15	Пациент А.	<i>NLRP3</i>	c.2113C>A	p.Gln705Lys (Q705K)	Полиморфизм*
16	Пациент Пс.	<i>NLRP3</i>	c.2113C>A	p.Gln705Lys (Q705K)	Полиморфизм*
17	Пациент Мс.	<i>NLRP3</i>	c.2113C>A	p.Gln705Lys (Q705K)	Полиморфизм*
18	Пациент Кщ.	<i>NLRP3</i>	c.2113C>A	p.Gln705Lys (Q705K)	Полиморфизм*
19	Пациент Пд.	<i>NLRP3</i>	c.2113C>A	p.Gln705Lys (Q705K)	Полиморфизм*
20	Пациент Рд.	<i>NLRP3</i>	c.2113C>A	p.Gln705Lys (Q705K)	Полиморфизм*

Примечание. * — гетерозиготное носительство аллеля *K* ассоциировано с повышенным содержанием интерлейкина 1 в организме человека.

Основные результаты исследования

В ходе нашего исследования у 13/90 (14,4%) пациентов был генетически подтвержден диагноз:

«Аутовоспалительный синдром». У 10/90 обнаружен TRAPS, у 3/90 — CAPS, у 7/90 (7,8%) пациентов выявлен полиморфизм гена *NLRP3* (табл. 2).

Особенности течения TRAPS

У 8/10 пациентов с синдромом TRAPS были выявлены мутации R92Q в гене *TNFRSF1A*, у 1/10 пациента — описанная ранее «структурная» мутация C96Y, у 1/10 — не описанная ранее нонсенс-мутация с.792delT.

Анализ течения болезни у пациентов с TRAPS показал, что медиана возраста дебюта заболевания составила 5 (3,0; 15) лет (табл. 3), 5 детей заболели в возрасте до 5,1 лет, из них 1 — в возрасте до 1 года. Медиана длительности обострения составила 17 (12; 21) дней, частоты обострений — 5 раз в год (2; 10; см. табл. 3).

На момент обследования длительность заболевания составила 3,3 года: 6 пациентов болели менее 1 года, 4 ребенка — более 2 лет.

У всех 10 пациентов обострение заболевания сопровождалось лихорадкой, артритом и/или артралгиями, лимфаденопатией, гепато- и спленомегалией; у 8/10

(80%) детей — сыпью и головной болью, у 6/10 (60%) — болью в животе. На фоне лихорадки у всех больных регистрировали лейкоцитоз [$14,5 (10; 21) \times 10^9/\text{л}$], тромбоцитоз [$465 (300; 625) \times 10^9/\text{л}$], анемию, повышение СОЭ [$56,5 (40; 60)$ мм/ч] и сывороточного уровня СРБ [$73 (38; 88)$ мг/л; см. табл. 3].

Все пациенты до молекулярно-генетического подтверждения аутовоспалительного синдрома наблюдались с диагнозом «Юношеский артрит с системным началом». Активная противоревматическая терапия проводилась 8/10 (80%) пациентам (табл. 4).

Особенности течения заболевания у пациентов с мутацией R92Q

У 8/10 пациентов с TRAPS-синдромом была выявлена наиболее часто встречающаяся мутация R92Q. Заболевание у этих детей манифестировало в возраст-

Таблица 3. Демографическая и клиническая характеристика пациентов с синдромом TRAPS

Показатель	Значение (n = 10)
Девочки, абс.	7
Мальчики, абс.	3
Возраст, годы, Ме (25; 75)	9,9 (5,5; 15,4)
Длительность заболевания, годы, Ме (25; 75)	3,3 (0,5; 6,3)
Возраст дебюта заболевания, годы, Ме (25; 75)	5,1 (3,0; 15)
Длительность обострения, дни, Ме (25; 75)	17 (12; 21)
Частота обострений в год, Ме (25; 75)	5 (2; 10)
Число проявлений на одного больного, Ме (25; 75)	6,5 (4,8; 7,8)
Клинические признаки:	
• лихорадка	10 (100%)
• сыпь	8 (80%)
• артрит/артралгии	10 (100%)
• гепатоспленомегалия	10 (100%)
• лимфаденопатия	10 (100%)
• головная боль	8 (80%)
• боль в животе	6 (60%)
• серозиты	3 (30%)
• поражение глаз	1 (10%)
СОЭ, мм/ч (N до 20), Ме (25; 75)	56,5 (40; 60)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$, Ме (25; 75)	14,5 (10; 21)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$, Ме (25; 75)	465 (300; 625)
Гемоглобин, г/л, Ме (25; 75)	104 (98; 120)
СРБ, мг/л (N до 5), Ме (25; 75)	73 (38; 88)

Таблица 4. Противоревматическая терапия у пациентов с синдромом TRAPS на момент проведения генетического обследования

№	Пациент	Терапия	Активность болезни
1	Пациент Г.	Тоцилизумаб	Ремиссия
2	Пациент Ж.	Метотрексат	Ремиссия
3	Пациент И.	Канакинумаб + метотрексат + глюкокортикоиды	Ремиссия
4	Пациент Д.	Ритуксимаб + метотрексат + циклоспорин	Ремиссия
5	Пациент С.	Этанерцепт + глюкокортикоиды	Низкая активность
6	Пациент Лщ.	Ритуксимаб + метотрексат + глюкокортикоиды	Высокая активность
7	Пациент Лл.	Без терапии	Низкая активность
8	Пациент Мс.	Тоцилизумаб	Ремиссия
9	Пациент Кр.	Инфликсимаб	Ремиссия
10	Пациент Мр.	Без терапии	Высокая активность

те от 8 мес до 10 [3,7 (3; 10) лет; табл. 5]. Наиболее частые симптомы: лихорадка (100%), артрит и/или артралгии (100%), лимфаденопатия (100%), гепато- и спленомегалия (100%), сыпь (100%), головная боль (87,5%), боль в животе (75%). Медиана числа проявлений на одного больного составила 7, длительности обострения — 14 сут, частоты обострений — 6 раз в год (см. табл. 5).

У пациентов с мутацией R92Q отмечен хороший ответ на иммуносупрессивную терапию: у 6/8 больных была зафиксирована ремиссия болезни в соответствии с критериями С. Wallace [7]; у 2/8 — уменьшение частоты и степени тяжести обострений; 3/8 пациентам был назначен преднизолон *per os* в максимальной дозе 1 мг/кг массы тела в сут с последующим снижением дозы до 0,5 мг/кг массы тела в сут.

У 2 детей отмечено тяжелое течение аутовоспалительного синдрома.

У больной С. заболевание дебютировало в возрасте 4 лет (в апреле 2007 г.). Основные клинические проявления включали лихорадку, артрит, головную боль. Через 6 мес от начала болезни девочка впервые поступила в ревматологическое отделение НЦЗД. В течение 3 лет заболевание протекало с активным суставным синдромом. Пациентке назначали метотрексат, блокаторы фактора некроза опухоли (ФНО) α , глюкокортикоиды *per os* с кратковременным положительным эффектом. Через 3 года манифестировал кишечный синдром, который характеризовался выраженной болью в животе и кишечным кровотечением. В течение последующих 2 лет обострения заболевания сопровождались лихорадкой, кишечным синдромом, полиартритом. Был установлен диагноз: «Неспецифический язвенный колит». Терапия ингибиторами ФНО (инфликсимаб, адалимумаб) имела положительный первоначальный эффект с развитием вторичной неэффективности.

В возрасте 10 лет при проведении молекулярно-генетического анализа у пациентки идентифицировали мутацию R92Q в гомозиготном состоянии. При анализе наследственного анамнеза установили, что у матери ребенка и у дедушки по линии матери диагностирован кожный псориаз, у брата по линии отца — ЮИА. Проведен поиск мутаций в гене *TNFRSF1A* у родственников. У матери подтверждена та же мутация в гетерозиготном состоянии.

Ребенку был диагностирован TRAPS-синдром и назначена патогенетическая терапия блокатором интерлейкина (ИЛ) 1 β канакинумабом в дозе 2 мг/кг массы тела подкожно, выполнено 2 инъекции препарата с интервалом 8 нед. После первой инъекции у девочки полностью купировались лихорадка, суставной синдром, боль в животе. Через 1 сут после второй инъекции у пациентки развилось активное кишечное кровотечение, обострение суставного синдрома; препарат был отменен. Ребенку был назначен преднизолон *per os* в дозе 0,5 мг/кг массы тела в сут, инициирована терапия этанерцептом. На фоне лечения этанерцептом и глюкокортикоидами *per os* удалось уменьшить частоту обострений до 1 раза в год. В настоящее время обострения характеризуются развитием воспаления в толстой кишке (по данным колоноскопии), кишечного кровотечения (лейкоцитозом до 25×10^9 /л, тромбоцитозом до 790×10^9 /л, анемией (гемоглобин 76 г/л), повышением СОЭ до 67, сывороточной концентрации СРБ до 134 мг/л). Лихорадка и суставной синдром не рецидивируют. Стойкой ремиссии добиться не удается.

У больной Лщ., возраст 2,5 года, заболевание дебютировало в возрасте 8 мес (в декабре 2012 г.), когда без видимых провоцирующих причин манифестировали лихорадка до 39°C, пятнистая сыпь, припухлость коленных суставов; девочка перестала ходить. В анализах крови — лейкоцитоз до 20×10^9 /л, тромбоцитоз до 620×10^9 /л, гипохромная анемия (гемоглобин

Таблица 5. Демографическая и клиническая характеристика пациентов с мутацией R92Q

Показатель	Значение (n = 8)
Девочки, абс.	6
Мальчики, абс.	2
Возраст, годы, Ме (25; 75)	9,0 (5,0; 13,5)
Длительность заболевания, годы, Ме (25; 75)	4,2 (0,5; 6,0)
Возраст дебюта заболевания, годы, Ме (25; 75)	3,7 (3; 10)
Длительность обострения, дни, Ме (25; 75)	14 (8,5; 20,5)
Частота обострений в год, Ме (25; 75)	6 (2; 11)
Число проявлений на одного больного, Ме (25; 75)	7,1 (4,8; 8,2)
Клинические проявления:	
• лихорадка	8 (100%)
• сыпь	8 (100%)
• артрит/артралгии	8 (100%)
• гепатоспленомегалия	8 (100%)
• лимфаденопатия	8 (100%)
• головная боль	7 (87,5%)
• боль в животе	6 (75%)
• серозит	3 (37,5%)
• поражение глаз	1 (11%)
СОЭ, мм/ч (N до 20), Ме (25; 75)	56 (36; 62)
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л, Ме (25; 75)	17 (11,5; 22)
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л, Ме (25; 75)	540 (425; 637,5)
Гемоглобин, г/л, Ме (25; 75)	104 (92,5; 119)
СРБ, мг/л (N до 5), Ме (25; 75)	79,5 (43; 100)

85 г/л). По месту жительства девочке были исключены инфекционные процессы и онкогематологические заболевания. Назначен дексаметазон в дозе 16 мг/сут внутримышечно. На фоне лечения состояние улучшилось: купировалась лихорадка, уменьшилась припухлость коленных суставов, исчезла сыпь. Глюкокортикоиды были отменены. Через 3 сут после отмены развились синдром активации макрофагов, перикардит и полиартикулярный суставной синдром с поражением коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей и стоп, возобновились подъемы температуры тела. По жизненным показаниям девочке проводили внутривенные инфузии преднизолона в дозе 80 мг в течение 3 сут, затем преднизолон назначили в таблетированной форме в дозе 0,5 мг/кг массы тела в сут. На фоне лечения лихорадка купировалась, однако сохранялись припухлость и боль в суставах кистей и стоп, девочка отказывалась ходить.

Пациентка была госпитализирована в ревматологическое отделение НЦЗД.

В течение последующего года заболевание имело крайне агрессивное течение: у ребенка зарегистрировано 8 обострений продолжительностью от 5 сут до 2 мес. Обострения характеризовались лихорадкой, лимфаденопатией, перикардитом, полиартритом, лейкоцитозом до 25×10^9 /л, тромбоцитозом до 550×10^9 /л, анемией (гемоглобин 63 г/л), повышением сывороточной концентрации СРБ — до 50 норм.

Девочка последовательно лечилась метотрексатом и генно-инженерным биологическим препаратом — ингибитором рецептора ИЛ 6 тоцилизумабом без стойкого положительного эффекта: лихорадка купировалась, однако отмечалось рецидивирование перикардита, суставной синдром прогрессировал, сохранялись высокие лабораторные показатели активности.

В возрасте 1 года 8 мес (декабрь 2013 г.) при проведении молекулярно-генетического анализа у пациентки Лщ. была обнаружена мутация R92Q в гетерозиготном состоянии. При анализе наследственного анамнеза установлено, что у матери девочки с подросткового возраста отмечаются эпизоды нестойкой пятнистой зудящей сыпи без лихорадки, серозита и артрита, купирующейся самостоятельно. При молекулярно-генетическом исследовании у матери девочки подтверждена та же мутация в гетерозиготном состоянии.

После постановки диагноза TRAPS девочке последовательно назначали этанерцепт, адалимумаб, канакинумаб. Все препараты оказались неэффективны. У ребенка сохранялись лихорадка до 39°C, полиартрит, высокие лабораторные показатели активности болезни. Уменьшения частоты, продолжительности и степени тяжести обострений удалось достичь только после назначения глюкокортикоидов *per os* в дозе 1 мг/кг массы тела в сут, однако при попытке снижения дозы преднизолона вновь рецидивировали лихорадка, перикардит и артрит. Воспалительный процесс удавалось купировать лишь при применении метилпреднизолона для внутривенного введения в дозе 10–15 мг/кг массы тела.

Учитывая неэффективность двух ингибиторов ФНО α и моноклональных антител к рецепторам ИЛ 6 и ИЛ 1 β , ребенку было решено назначить препарат моноклональных антител к CD20+ В лимфоцитам ритуксимаб в дозе 365 мг/м² поверхности тела в нед в течение последовательных 4 нед. Уже после первой инфузии ритуксимаба у пациентки полностью купировались лихорадка, перикардит; через 2 мес констатирована ремиссия артрита. Однако по-прежнему сохраняются высокие лабораторные показатели актив-

ности — СОЭ (22 мм/ч) и сывороточная концентрация СРБ (68 мг/л).

Клиническая характеристика пациента со «структурной» мутацией С96У в гене TNFRSF1A

Пациентка Мр., возраст 12 лет, заболела в возрасте 10 лет (в сентябре 2012 г.), когда впервые манифестировала лихорадка до 39,5°C продолжительностью до 2 мес, частотой 4 раза в год, а также появилась летучая пятнистая сыпь, лимфаденопатия, артралгии. Клинические признаки болезни сопровождалась повышением лабораторных показателей воспаления: лейкоцитов (до 12×10^9 /л), СОЭ (до 56 мм/ч), сывороточной концентрации СРБ (до 3 норм). Все клинические симптомы полностью купировались на фоне внутримышечного введения преднизолона. В возрасте 12 лет (март 2014 г.) пациентка госпитализирована в ревматологическое отделение НЦЗД.

При проведении молекулярно-генетического анализа у девочки обнаружили «структурную» мутацию С96У гена TNFRSF1A в гетерозиготном состоянии. Из наследственного анамнеза известно, что у отца девочки в детстве отмечались неоднократные эпизоды лихорадки, в настоящее время диагностирована болезнь Крона. Мать пациентки соматически здорова. В семье имеется второй ребенок, возраст 4 года, наблюдается с диагнозом «Бронхиальная астма», дважды болел пневмонией, 4 раза — бронхитом. У бабушки по линии отца с возраста 21 года 2–3 раза в год регистрировали эпизоды лихорадки продолжительностью от 2 до 4 нед, наблюдается с диагнозом «Лихорадка неясного генеза». Случаев почечной недостаточности, АА-амилоидоза в семье не зарегистрировано. Членам семьи пациентки был проведен поиск мутаций в генах TNFRSF1A. У бабушки и сестры девочки подтверждена мутация С96У в гетерозиготном состоянии.

Клиническая характеристика пациента с ранее не описанной мутацией с.792delT в гене TNFRSF1A

У пациента К. заболевание дебютировало в возрасте 15 лет (в августе 2011 г.), когда без видимых провоцирующих причин манифестировали головная боль, слабость, повышение температуры до 39°C, артралгии в коленных суставах, периферическая лимфаденопатия с преимущественным увеличением паховых лимфоузлов до 2,5 см.

Мальчик госпитализирован по месту жительства. При обследовании: лейкоцитоз (25×10^9 /л), тромбоцитоз (620×10^9 /л), анемия (гемоглобин 88 г/л), повышение СОЭ до 80 мм/ч, сывороточного уровня СРБ 90 мг/л. Ребенку проводилась антибактериальная терапия цефтриаксоном, селемицином, ванкомицином. Положительной динамики не наблюдалось.

После исключения инфекционных и онкологических заболеваний по месту жительства был установлен диагноз: «Юношеский артрит с системным началом». Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1 г/сут в течение 3 сут, назначены преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела в сут *per os*, нестероидные противовоспалительные средства в высоких дозах (нимесулид 200 мг). На фоне приема преднизолона и нестероидных противовоспалительных средств у мальчика купировались лихорадка, артралгии, головная боль, уменьшились размеры лимфатических узлов. При попытке уменьшения дозы нестероидных противовоспалительных средств рецидивировала лихорадка. Купировать обострение удалось только после назначения глюкокортикоидов для перорального приема в дозе 2 мг/кг массы тела в сут, однако при попытке снижения дозы преднизолона вновь рецидивировали лихорадка, сыпь, появились выраженная боль в животе, лимфаденопатия, нарастали слабость и астенизация. На фоне лихорадки

у пациента регистрировали повышение лабораторных показателей активности болезни: лейкоцитоз до $20 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз до $600 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 78 мм/ч и сывороточной концентрации СРБ до 92 мг/л. В анализах мочи — микрогематурия и протеинурия до 1,5 г/сут.

Для уточнения диагноза пациент был госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД. Ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого идентифицирована ранее не описанная нонсенс-мутация *c.792delT* в гене *TNFRSF1A*.

После обнаружения мутации пациенту был назначен препарат химерных моноклональных антител к ФНО α инфликсимаб в дозе 5 мг/кг массы тела на введение по схеме 0, 2, 6-я нед и далее каждые 8 нед. После первой инфузии инфликсимаба полностью купировались лихорадка, боль в животе, артралгии, нормализовались лабораторные показатели активности болезни (СОЭ, СРБ). Ребенок получает инфликсимаб уже на протяжении 3 лет: обострений заболевания не отмечалось, лишь двукратно регистрировали нестойкую сыпь на туловище, что связывали с увеличением интервалов между инфузиями инфликсимаба до 10 нед (в связи с течением острой респираторной инфекции). После возобновления инфузий с частотой каждые 8 нед сыпь купировалась.

Особенности течения CAPS

У 3 (3,3%) пациентов с синдромом CAPS были выявлены мутации в гене *NLRP3*, не описанные ранее в базах данных HGMD и INFEVERS (см. табл. 2).

Анализ течения болезни у пациентов с CAPS показал, что 2/3 детей заболели в возрасте до 1 года, в первые месяцы жизни, 1 ребенок — в возрасте 6 лет (см. табл. 3).

На момент обследования длительность заболевания составила 2 года, 1 пациент болел в течение 1 мес.

У всех пациентов обострение заболевания сопровождалось лихорадкой, сыпью, артритом и/или артралгиями, лимфаденопатией, гепато- и спленомегалией, болью в животе; у 1 пациентки — периорбитальным отеком и головной болью; у 1 — увеитом. На фоне лихорадки у всех больных регистрировались лейкоцитоз, тромбоцитоз, анемия, повышение СОЭ и сывороточного уровня СРБ (табл. 6). Случаев АА-амилоидоза зарегистрировано не было.

Все пациенты до молекулярно-генетического подтверждения аутовоспалительного синдрома наблюдались с диагнозом: «Юношеский артрит с системным началом». Активная противоревматическая терапия проводилась 1 пациентке (табл. 7).

Клиническая характеристика пациента с мутацией *c.796C>T* (*p.Leu266Phe*) в гене *NLRP3*

Больной Кз. болен с рождения (январь 2012 г.). Мальчик родился от первой беременности, протекавшей на фоне анемии, кольпита; от срочных родов на 36–37-й нед. Вес ребенка при рождении составил 2630 г, длина тела 49 см; оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. После рождения в течение 3 нед находился на 2-м этапе выхаживания с диагнозом «Недоношенность 1-й ст.». С рождения находился на искусственном вскармливании. С раннего возраста отмечалось отставание в физическом и психомоторном развитии. Вес в возрасте 1 мес составлял 3530 г, в 3 мес — 5530 г, в 6 мес — 7130 г, в 12 мес — 8930 г, в 2 года — 10 кг. Ребенок начал держать голову в 4 мес, сидеть — в 1 год 1 мес. К 2,5 годам мальчик не стоял, не ходил, говорил на уровне лепета.

С первых дней жизни у ребенка обнаружили пятнисто-папулезную и уртикарную зудящую сыпь. Мальчика

Таблица 6. Демографическая и клиническая характеристика пациентов с синдромом CAPS

Показатель	Пациент Кз.	Пациентка Кн.	Пациент Т.
Возраст, годы	2,2	6,1	12,3
Длительность заболевания, годы	2	0,1	12
Возраст дебюта заболевания, годы	0,1	6	0,3
Клинические проявления:			
• лихорадка	+	+	+
• сыпь	+	+	+
• артрит/артралгии	+	+	+
• гепатоспленомегалия	+	+	+
• лимфаденопатия	-	+	+
• головная боль	+	+	+
• боль в животе	-	+	-
• серозиты	+	+	-
• поражение глаз			
СОЭ, мм/ч (N до 20)	40	65	130
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	35	27	14
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	531	620	592
Гемоглобин, г/л	100	92	112
СРБ, мг/л (N до 5)	30	60	57

Таблица 7. Противоревматическая терапия у пациентов с синдромом CAPS на момент проведения генетического обследования

№	Пациент	Терапия	Активность болезни
1	Пациентка Кн.	Тоцилизумаб + глюкокортикоиды	Ремиссия
2	Пациент Кз.	-	Высокая активность
3	Пациент Т.	-	Высокая активность

наблюдал педиатр, диетолог по месту жительства; состояние расценивалось как аллергическая реакция на смеси. Однако на фоне смены питания и назначения десенсибилизирующей терапии положительной динамики отмечено не было. В возрасте 5 мес в клиническом анализе крови пациента впервые обнаружили лейкоцитоз ($35 \times 10^9/\text{л}$) и анемию (гемоглобин 100 г/л). В возрасте 1 года 4 мес появилась припухлость правого коленного сустава. Был назначен нестероидный противовоспалительный препарат без положительной динамики. В возрасте 1 года 8 мес начались немотивированные подъемы температуры тела до $38,4^\circ\text{C}$. Мальчик был госпитализирован по месту жительства. Установлен диагноз: «Ювенильный идиопатический артрит». При обследовании в клиническом и иммунологическом анализе крови — гипохромная анемия (гемоглобин 106 г/л), лейкоцитоз ($30 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз ($531 \times 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ до 40 мм/ч и сывороточной концентрации СРБ (до 4 норм). Офтальмологом был диагностирован увеит.

В возрасте 2 лет 2 мес (в марте 2014 г.) пациент впервые был госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД для верификации диагноза и коррекции терапии. При поступлении состояние ребенка расценивалось как тяжелое за счет фебрильной лихорадки, выраженного болевого синдрома в коленных суставах и функциональной недостаточности. Положение ребенка было вынужденным, мальчик самостоятельно не стоял, не ходил. При осмотре обращали на себя внимание фенотипические особенности: голова гидроцефальной формы, выступающие лобные бугры, запавшее переносье. Окружность головы составляла 52 см, пальпировался большой родничок размером $0,5 \times 0,5$ см. У ребенка отмечены задержка психомоторного и физического развития: при росте 80 см (< 3%, соответствовал норме в 1,5 года) вес был равен 10 кг (< 3%, соответствовал норме в 1 год); речь мальчика была развита на уровне лепета; тонус мышц диффузно снижен. На коже лица, туловища, ягодиц, конечностей локализовалась обильная сливная пятнисто-папулезная и уртикарная зудящая сыпь. Ребенку исключили онкологические и инфекционные процессы, иммунодефицитное состояние. У пациента был выявлен двусторонний увеит, двусторонняя тугоухость. По данным рентгенографии определялось разрастание эпифизов без признаков костно-хрящевой деструкции. По данным магнитно-резонансной томографии определялась МР-картина перивентрикулярной лейкопатии, субатрофии лобно-височных отделов головного мозга, вторичная вентрикуломегалия, киста промежуточного паруса, киста шишковидной железы.

На основании данных анамнеза заболевания, фенотипических особенностей, клинической картины и результатов обследования у ребенка был заподозрен синдром CINCA.

Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы все кодирующие экзоны и прилегающие интронные области генов *TNFRSF1A* и *NLRP3*. В экзоне 4 гена *NLRP3* была обнаружена мутация *c.796C>T (p.Leu266Phe)* в гетерозиготном состоянии.

Учитывая достоверный диагноз синдрома CINCA, ребенку назначили патогенетический препарат — моноклональные антитела к ИЛ 1β канакинумаб для подкожного введения в дозе 4 мг/кг массы тела каждые 8 нед. Через 1 нед после первой инъекции препарата у ребенка полностью купировались лихорадка, кожный и болевой синдром, уменьшились контрактуры в суставах, снизились лабораторные показатели активности болезни: СОЭ 15 мм/ч, СРБ 17 мг/л. Через 8 нед практически полностью восстановились движения в пораженных суставах, мальчик начал самостоятельно стоять, говорить про-

стые слова; нормализовались лабораторные показатели активности болезни (СОЭ и СРБ). Через 12 нед ребенок начал ходить с поддержкой, говорить простые фразы.

В настоящее время ребенок получает канакинумаб для подкожного введения в дозе 4 мг/кг массы тела каждые 8 нед в течение 12 мес. Обострений заболевания не отмечалось. Мальчик самостоятельно ходит, бегаёт, говорит простые фразы. Нежелательных явлений от терапии не отмечено.

*Клиническая характеристика пациента с мутацией *c.2861C>T* в гене *NLRP3**

Пациентка Кн. заболела в возрасте 6 лет (в июне 2013 г.), когда манифестировали лихорадка до 39°C , сыпь по типу крапивницы, артралгии, лимфаденопатия и гепатоспленомегалия. Состояние ребенка расценивалось как тяжелое за счет гектической лихорадки, выраженных артралгий. Девочка отказывалась вставать с постели, постоянно плакала, аппетит отсутствовал.

Ребенка госпитализировали в ревматологическое отделение НЦЗД. При обследовании в клиническом и иммунологическом анализе крови зарегистрированы лейкоцитоз ($65 \times 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ до 65 мм/ч и сывороточной концентрации СРБ до 12 норм. Через 2 нед у девочки развились перикардит с признаками тампонады сердца, синдром активации макрофагов. По жизненным показаниям ребенку проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 15 мг/кг массы тела, назначены глюкокортикоиды *per os* в дозе 1 мг/кг массы тела в сут. Состояние расценено как дебют системного ЮИА. Ребенку назначен ингибитор ИЛ 6 тоцилизумаб в дозе 12 мг/кг массы тела в сут внутривенно каждые 2 нед. На фоне лечения тоцилизумабом состояние ребенка улучшилось: купировались лихорадка, серозиты, артралгии, нормализовались лабораторные показатели активности болезни.

В декабре 2013 г. при проведении молекулярно-генетического анализа у пациентки Кн. была обнаружена мутация *c.2861C>T*, расположенная в экзоне 10 гена *NLRP3*, в области, кодирующей LRR-домен *NLRP3*-инфлам-масомы. Несмотря на обнаружение мутации, коррекция терапии пациентке не проводилась. В течение 12 мес лечения обострений заболевания не зарегистрировано, доза глюкокортикоидов для перорального приема постепенно снижена до 0,2 мг/кг массы тела в сут.

*Клиническая характеристика пациента с ранее не описанной мутацией *c.2173C>A* в гене *NLRP3**

Ребенок Т. болен с возраста 3 мес (с сентября 2001 г.), когда появилась пятнисто-папулезная сыпь на теле. С 10 мес манифестировала субфебрильная лихорадка, с 2 лет — фебрильная. Мальчик наблюдался по месту жительства с диагнозом «Рецидивирующая крапивница». При лабораторном обследовании — повышение СОЭ до 130 мм/ч, сывороточной концентрации СРБ до 12 норм. В возрасте 4 лет мальчик перенес менингоэнцефалит, после чего отмечались эпилептические приступы с частотой 1 раз в 2 мес. В возрасте 11 лет после травмы коленного сустава у пациента развился двусторонний гонит. В этом же возрасте у ребенка впервые было отмечено снижение слуха, сурдологом по месту жительства диагностирована нейросенсорная тугоухость.

В возрасте 12 лет (в сентябре 2014 г.) пациент госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД. При первом поступлении обращали на себя внимание фенотипические особенности: голова гидроцефальной формы, выступающие лобные бугры. У ребенка отмечалась задержка психомоторного развития. При лабора-

торном обследовании: гипохромная анемия (гемоглобин 112 г/л), лейкоцитоз (14×10^9 /л), повышение СОЭ (40 мм/ч) и сывороточного уровня СРБ (30 мг/л).

Учитывая данные клинической картины (лихорадка, сыпь, артрит, поражение центральной нервной системы, нейросенсорная тугоухость), у пациента заподозрен синдром CINCA.

Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы все кодирующие экзоны и прилегающие интронные области генов *TNFRSF1A* и *NLRP3*. Выявлена не описанная ранее нуклеотидная замена с.2173C>A, расположенная в экзоне 5 гена *NLRP3*.

На основании клинических и молекулярно-генетических данных ребенку поставлен диагноз: «Синдром CINCA». Назначен ингибитор ИЛ 1 β канакинумаб в дозе 2 мг/кг массы тела каждые 8 нед подкожно. Через 1 нед после первой инъекции канакинумаба у ребенка полностью купировались лихорадка, кожный и суставной синдром, уменьшились контрактуры в суставах, снизились лабораторные показатели активности болезни — СОЭ (17 мм/ч) и СРБ (12 мг/л). Через 24 нед полностью восстановились движения в пораженных суставах, сурдологом отмечено улучшение слуха. Эпилептических приступов за время терапии канакинумабом зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Аутовоспалительные синдромы объединяют в себе группу болезней, характеризующихся повторяющимися эпизодами спонтанно возникающего неинфекционного воспаления с известной генетической природой [1]. Общими признаками этой группы заболеваний являются периодически повторяющиеся эпизоды лихорадки, полисистемность и повышение острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ и др.). Для большинства аутовоспалительных синдромов характерен дебют в детском возрасте, для многих — на первом году и даже в первые недели жизни [8]. Аутовоспалительные синдромы имеют наследственную моногенную природу, т.е. вызваны патологической мутацией в одном конкретном гене, которая к настоящему времени расшифрована. Для каждого из аутовоспалительных синдромов характерно преобладание и сочетание тех или иных признаков, варьирующих по степени выраженности, частоте и характеру течения [9, 10]. Патогномичным является присутствие во время атак повышенного уровня маркеров острой фазы.

Как показывает накопленный клинический опыт, большинство аутовоспалительных синдромов имеют тяжелое течение и серьезный прогноз. Выявление и лечение таких пациентов представляет большие трудности. Принципиально новым подходом к лечению в последнее десятилетие и на современном этапе стало использование генно-инженерных биологических агентов. По данным ряда исследователей, с высоким уровнем доказательности можно практически полностью устранить проявления этих синдромов, ранее считавшихся некурабельными, ведущих к полной инвалидности и смерти пациента [11–13].

Классическими примерами аутовоспалительных синдромов могут служить криопиринассоциированный периодический синдром (cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS) и периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена-рецептора ФНО (TNF-receptor associated periodic syndrome, TRAPS).

Общими в клинической картине CAPS, кроме лихорадки, являются кожные, неврологические, офтальмологические и суставные признаки, которые характеризуются ранним началом (как правило, на первом году

жизни) [8]. Лихорадка эпизодическая, рецидивирующая или персистирующая. Кожный синдром при CAPS представляет собой уртикарные высыпания, локализующиеся на различных участках туловища и конечностях. Неврологическая симптоматика обусловлена поражением центральной и периферической нервной системы, разнообразна по проявлениям и степени тяжести в зависимости от варианта CAPS, варьирует от головной боли, нарушения слуха, повышения внутричерепного давления до развития менингита [9]. Офтальмологические признаки включают конъюнктивит, увеит, иногда отек диска зрительного нерва и его атрофию. Кроме того, отмечается широкий спектр поражения суставов: от артралгий до тяжелой артропатии с вовлечением крупных суставов, чаще коленных, приводящих к гипертрофии с деформацией сустава и функциональным нарушениям.

При TRAPS-синдроме возраст начала заболевания варьирует от 2 нед жизни до 53 лет (в среднем 3 года), случаи начала заболевания во взрослом возрасте нередки, что отличает TRAPS от других аутовоспалительных синдромов. Атаки лихорадки характеризуются значительной продолжительностью (от 1–3 до 5–6 нед), фебрильной лихорадкой, сопровождающейся сыпью (эритематозной, макуло-папулезной, кольцевидной, уртикарной), конъюнктивитом, периорбитальной эритемой с отеком (часто односторонней), иногда увеитом, миалгиями, артралгиями, болью в животе. В редких случаях может отмечаться неэрозивный артрит, затрагивающий, как правило, крупные суставы.

TRAPS-синдром (семейная периодическая лихорадка) — аутосомно-доминантное наследственное заболевание, вызываемое мутациями в гене *TNFRSF1A*, расположенном в хромосомной области 12p13. Ген *TNFRSF1A* кодирует один из рецепторов провоспалительного цитокина ФНО α . Согласно международной базе INFEVERS, к настоящему времени описано более 60 патогенных мутаций, ответственных за развитие TRAPS-синдрома. Большинство из них являются миссенс-мутациями, расположенными в области гена *TNFRSF1A*, кодирующей цистеинсодержащие внеклеточные домены CRD1 и CRD2 рецептора TNFR1. Данные мутации, называемые также цистеинсвязывающими, оказывают влияние на белковую структуру рецептора, приводя к ряду конформационных изменений [4].

Среди известных мутаций были описаны миссенс-мутации *P46L* и *R92Q*, которые не затрагивают остаток цистеина в молекуле рецептора. При этом было отмечено, что наиболее часто данные мутации встречались у пациентов с асимптоматичным течением заболевания и зачастую возникали спорадически. Большое число работ за последние годы посвящено определению роли таких «нефункциональных» мутаций в патогенезе TRAPS-синдрома. На основе клинико-анамнестического анализа, а также с использованием экспериментов *in vitro* на клеточных моделях были сделаны выводы о том, что наиболее частая мутация *R92Q* вносит свой вклад в развитие TRAPS-синдрома не напрямую, а в сочетании с другими генетическими факторами, а также факторами внешней среды [4, 5].

В нашем исследовании у 10 (14,4%) пациентов с диагнозом ЮИА были обнаружены мутации в гене *TNFRSF1A*, приводящие к развитию TRAPS-синдрома. Мутация *R92Q* выявлена у 80% пациентов с TRAPS-синдромом. Данные по относительной частоте встречаемости мутации *R92Q*, полученные в нашем исследовании, согласуются с данными европейских исследований, проведенных в группе больных TRAPS-синдромом, согласно которым она встречается с частотой от 40 до 70% [4, 5, 14].

К настоящему времени не существует систематизированной информации о корреляции генотип–фенотип у больных TRAPS-синдромом, однако существует несколько характерных особенностей. Так, например, отмечено, что мутации, затрагивающие цистеиновые остатки в молекуле рецептора TNFR1, гораздо чаще приводят к развитию системного амилоидоза [15], тогда как мутации с низкой пенетрантностью (*R92Q*) обычно вовлечены в развитие хронических воспалительных процессов, а их носители имеют более мягкое течение TRAPS-синдрома.

В нашем исследовании установлено, что у пациентов с мутацией *R92Q* отмечался ранний дебют, частые обострения, большое число клинических проявлений на одного больного и хороший ответ на разнообразную иммуносупрессивную и генно-инженерную биологическую терапию.

Наиболее тяжело протекал TRAPS-синдром у пациентки с мутацией *R92Q* в гомозиготном состоянии и у ребенка с дебютом заболевания в возрасте 8 мес. Частичного контроля над заболеванием удалось достичь только при применении ритуксимаба и глюкокортикоидов в высоких дозах.

У ребенка со «структурной» мутацией *C96Y* заболевание характеризовалось средней степенью тяжести, поздним дебютом (в 12 лет), протекало без серозитов и требовало лишь эпизодического применения глюкокортикоидов.

У пациента с вновь выявленной нонсенс-мутацией *c.792delT* заболевание дебютировало позже и протекало тяжелее, чем у детей с мутацией *R92Q*. Клиническая картина характеризовалась длительной гектической лихорадкой, выраженным абдоминальным синдромом, лимфаденопатией, высокой эффективностью ингибитора ФНО α .

Криопиринассоциированные периодические синдромы — группа аутовоспалительных синдромов, вызываемых мутациями в гене *NLRP3* (*CIAS1*), кодирующем белок криопирин/*NLRP3*/*PYPAF1*, являющийся основным компонентом *NLRP3*-инфламмосомы.

Ген *NLRP3* расположен в хромосомной области 1q44 и кодирует один из доменов макромолекулярного комплекса *NLRP3*-инфламмосомы [16]. Известно, что большинство описанных мутаций, приводящих к развитию криопиринассоциированных периодических синдромов, расположены внутри или в непосредственной близости от области, кодирующей NOD-домен *NLRP3*-инфламмосомы, который отвечает за процессы ее активации. Данные мутации оказывают влияние на конформационную структуру элементов *NLRP3*-инфламмосомы, что в свою очередь приводит к ее неконтролируемой самоактивации и запуску каскада воспаления с высвобождением свободного ИЛ 1. Большинство мутаций являются миссенс-мутациями и наследуются по аутосомно-доминантному типу. Однако в случае синдрома CINCA/NOMID обнаруживается большой процент спорадических мутаций в гене *NLRP3* [17], а также встречаются случаи соматического мозаицизма [18, 19]. Кроме того, в ряде работ показано, что пациенты с клинической картиной CINCA/NOMID могут иметь мутации вне области гена *NLRP3*, кодирующей NOD-домен *NLRP3*-инфламмосомы, или вообще в другом гене (*NLRP12*) [20].

Постановка диагноза CAPS основывается прежде всего на данных клинической картины, в то время как выявление мутаций, которые приводят к развитию той или иной формы CAPS, а также наиболее полная информация о цитокиновом профиле, полученная в ходе биохимических исследований, позволяют проводить анализ фенотипических корреляций у таких больных. Кроме того, следует подчеркнуть, что наиболее важным этапом при анализе функциональной значимости не описанных

ранее мутаций являются эксперименты на клеточных моделях [21]. Вместе с тем данные ряда исследований показывают, что генетический анализ подтверждает лишь 30–40% клинически установленных диагнозов [22].

В ходе нашего исследования у 3 пациентов (3,3%) были идентифицированы мутации в гене *NLRP3* (см. табл. 2), ранее не описанные в базах данных HGMD и INFEVERS.

У всех пациентов присутствовала лихорадка, сыпь, артралгии, лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия, боль в животе, манифестировавшие в возрасте 1, 3 мес и 6 лет, соответственно. У пациентки Кз. отмечался перiorбитальный отек и головная боль. Случаев АА-амилоидоза зарегистрировано не было.

По данным *silico*-анализа, проведенного с помощью компьютерной программы Alamut Visual со встроенным модулем mutation taster (Interactive Biosoftware, Франция), мутации *c.2861C>T* и *c.796C>T*, установленные у пациентов Кн. и Кз. являются патогенными, тогда как патогенность мутации *c.2173C>A* неизвестна. При этом известные патогенные варианты в гене *NLRP3* ни у одного пациента обнаружены не были.

Мутация не была выявлена ни у отца, ни у матери пациента Кз., что говорит о ее возникновении *de novo*. Мутация ранее не описана в базах данных по мутациям (HGMD, SwissProt и др.), по данным компьютерного анализа Alamut Visual является патогенной. В настоящее время проводится исследование клинической значимости данной мутации в исследованиях *in vitro*.

У пациентки Кн. обнаружена мутация *c.2861C>T*, расположенная в экзоне 10 гена *NLRP3*, в области, кодирующей LRR-домен *NLRP3*-инфламмосомы. Роль LRR-домена в процессе самоактивации *NLRP3*-инфламмосомы остается не до конца изученной [23]. Предположительно мутации в области гена *NLRP3*, кодирующей LRR-домен, вызывают изменение конформации последнего, что, в свою очередь, приводит к ухудшению или полной невозможности его связывания с NOD-доменом внутри макрокомплекса *NLRP3*-инфламмосомы и инициирует самоактивацию и запуск каскада воспаления с высвобождением свободного ИЛ 1. По данным *silico*-анализа, мутация *c.2861C>T* может приводить к развитию одного из криопиринассоциированных периодических синдромов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнообразие клинических признаков аутовоспалительных синдромов, отсутствие в ряде случаев генетически подтвержденного диагноза у пациентов с ярко выраженной клинико-анамнестической картиной заболевания говорит о необходимости разработки модели диагностического алгоритма аутовоспалительных синдромов с учетом всех имеющихся клинико-анамнестических характеристик. Применение технологии секвенирования нового поколения, направленной на поиск мутаций в целевых генах у пациентов с клинической картиной аутовоспалительных синдромов, а также проведение полноэкзомного секвенирования позволит нам глубже изучить молекулярные механизмы патогенеза аутовоспалительных синдромов и получить наиболее полную картину о возможных фенотипических корреляциях в исследуемой выборке больных.

Несмотря на то, что заболевания из указанной группы относятся к редкой патологии (частота встречаемости 1:1000–1:100 000), реальный шанс встретить пациента с подобной болезнью имеется у каждого практикующего педиатра, в т.ч. в России.

Значительное число диагностических ошибок и позднего распознавания указанных заболеваний обусловле-

но многими объективными и субъективными причинами, в т.ч. недостаточной осведомленностью врачей-педиатров об этой патологии и недоступностью генетической диагностики синдромов.

В последние годы достигнуты определенные успехи в изучении генетической основы и патогенеза аутово-

спалительных синдромов и усовершенствованы подходы к их лечению.

Очень важно распознавать таких больных как можно раньше — на первом году жизни, еще до развития необратимых изменений центральной нервной системы, и максимально рано начинать лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

К. В. Савостьянов — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Novartis.

Т. В. Слепцова — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Centocor.

А. А. Пушков — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Novartis.

Р. В. Денисова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis.

Т. М. Бзарова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer.

К. Б. Исаева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Novartis.

С. И. Валиева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Bristol-Myers Squibb.

А. Г. Никитин, А. В. Пахомов — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (2): 55–64.
2. URL: https://www.printo.it/eurofever/eurofever_results.asp. (available: 05.04.2014).
3. Human Gene Mutation Database. 2014. URL: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=TNFRSF1A> (available: 05.04.2014).
4. Shinar Y., Obici L., Aksentijevich I., Bennetts B., Austrup F., Ceccherini I. et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (10): 1599–1605.
5. Lachmann H.J., Papa R., Gerhold K., Obici L., Touitou I., Cantarini L. et al. The phenotype of TNF receptor-associated auto-inflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73: 2160–2167. Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184368.
6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. (available: 05.04.2014).
7. Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B., Irtter L., Ruperto N. Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance (CARRA), Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) and Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011; 63: 929–936.
8. Barron K., Athreya B., Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases in: *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th edn. J.T. Cassidy et al. (eds.). Philadelphia: Elsevier Saunders. 2011. P. 642–660.
9. Kitley J.L., Lachmann H.J., Pinto A., Ginsberg L. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology*. 2010; 74: 1267–1270.
10. Ahmadi N., Brewer C.C., Zaleski C., King K.A., Butman J.A., Plass N. et al. Cryopyrin-associated periodic syndromes: otolaryngologic and audiologic manifestations. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011; 145: 295–302.
11. Goldbach-Mansky R., Dailey N.J., Canna S.W., Gelabert A., Jones J., Rubin B.I. et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 581–592.
12. Lachmann H.J., Kone-Paut I., Kuemmerle-Deschner J.B., Leslie K.S., Hachulla E., Quartier P. et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2416–2425.
13. Kone-Paut I., Lachmann H.J., Kuemmerle-Deschner J.B., Hachulla E., Leslie K.S., Mouy R. et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13: 202.
14. Aksentijevich I., Galon J., Soares M., Mansfield E., Hull K., Oh H.H. et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69: 301–314.
15. Lobito A.A., Kimberley F.C., Muppidi J.R., Komarow H., Jackson A.J., Hull K.M. et al. Abnormal disulfidelinked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in the TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS). *Blood*. 2006; 108: 1320–1327.
16. Hoffman H.M., Mueller J.L., Broide D.H., Wanderer A.A., Kolodner R.D. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nature Genet.* 2001; 29: 301–305.
17. Aksentijevich I., Nowak M., Mallah M., Chae J.J., Watford W.T., Hofmann S.R. et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 3340–3348.
18. Tanaka N., Izawa K., Saito M.K., Sakuma M., Oshima K., Ohara O. et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3625–3632.
19. Matsubayashi T., Sugiura H., Arai T., Oh-Ishi T., Inamo Y. Anakinra therapy for CINCA syndrome with a novel mutation in exon 4 of the CIAS1 gene. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 246249.
20. Jeru I., Duquesnoy P., Fernandes-Alnemri T., Cochet E., Yu J.W., Lackmy-Port-Lis M. et al. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105: 1614–1619.
21. Saito M., Fujisawa A., Nishikomori R., Kambe N., Nakata-Hizume M., Yoshimoto M. et al. Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3579–3585.
22. Arostegui J.I., Lopez Saldana M.D., Pascal M., Clemente D., Aymerich M., Balaguer F. et al. A somatic NLRP3 mutation as a cause of sporadic case of chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome/neonatal-onset multisystem inflammatory disease: Novel evidence of the role of low-level mosaicism as the pathophysiologic mechanism underlying mendelian inherited diseases. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (4): 1158–1166.
23. Hoffman H.M., Brydges S.D. The genetic and molecular basis of inflammasome-mediated disease. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (13): 10889–10896.