

И.А. Криулин¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Дворяковская^{1, 2}, Б.И. Бурсагова², К.В. Савостьянов², Н.В. Журкова², А.А. Пушков², А.В. Аникин², А.М. Нестеров²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Криопиринассоциированный периодический синдром (CAPS), вызванный вариантом с.943A>G гена *NLRP3*: клинический случай

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая ревматологическим отделением НМИЦ здоровья детей; директор Института здоровья детей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 22.07.2019 г., принята к печати: 26.08.2019 г.

Обоснование. Криопиринассоциированные периодические синдромы — группа редких врожденных аутовоспалительных заболеваний, включающая семейный холодовой аутовоспалительный синдром, синдром Макла–Уэллса и хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром. Синдромы рассматривают как клинические варианты одной болезни с различной степенью выраженности признаков и тяжести патологического процесса. Синдромы обычно дебютируют на первом году жизни с появлением лихорадки, уртикарной сыпи и различными вариантами поражения суставов — от артралгий до рецидивирующего и персистирующего артрита при тяжелых формах, а также поражением нервной системы. В России описаны единичные случаи криопиринассоциированных периодических синдромов. **Описание клинического случая.** Заболевание дебютировало в возрасте 1 года 8 мес лихорадкой и сыпью с присоединением генерализованного суставного синдрома. На основании результатов общего и биохимического анализов крови, данных магнитно-резонансной томографии, а также молекулярно-генетического исследования заподозрен аутовоспалительный синдром. Методом прямого автоматического секвенирования исследованы экзоны 2, 3 и 4 гена *TNFRSF1A* и 04 гена *NLRP3* с прилегающими интронными областями. Выявлен вариант с.943A>G в гетерозиготном состоянии в гене *NLRP3*. Ребенку проведена терапия ингибитором интерлейкина 1 бета (канакинумаб) с положительным эффектом. **Заключение.** Диагностика криопиринассоциированного периодического синдрома у детей является сложной клинической задачей. Своевременное ее решение с использованием молекулярно-генетических методов является залогом успешной таргетной терапии.

Ключевые слова: дети, аутовоспалительные синдромы, криопиринассоциированный периодический синдром, ген *TNFRSF1A*, ген *NLRP3*, ингибитор интерлейкина 1 бета канакинумаб.

(Для цитирования: Криулин И.А., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Бурсагова Б.И., Савостьянов К.В., Журкова Н.В., Пушков А.А., Аникин А.В., Нестеров А.М. Криопиринассоциированный периодический синдром (CAPS), вызванный вариантом с.943A>G гена *NLRP3*: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (4): 270–276. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2044)

ОБОСНОВАНИЕ

Криопиринассоциированные периодические синдромы (cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS) представляют собой группу редких врожденных аутовоспалительных заболеваний. CAPS включают семейный холодовой аутовоспалительный синдром (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS), синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells syndrome, MWS) и хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (chronic infantile onset neurologic cutaneous articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease, CINCA/NOMID) [1–3]. Все эти заболевания наследуются по аутосомно-доминантному типу и обусловлены вариантами гена *NLRP3* (альтернативное написание: *NALP3*, *PYPAF1*, *CATERPILLER1.1*, *CIAS1*), локализованного на длинном плече хромосомы 1 [4]. Ген *NLRP3* кодирует белок криопирин [4]. Нарушение структуры криопирин

при изменении нуклеотидной последовательности гена приводит к нарушению функционирования инфламмосомы — супрамолекулярного комплекса, обеспечивающего превращение проинтерлейкина 1β в активную форму, избыточному образованию интерлейкина 1β и, как следствие, развитию системного воспаления [1, 2, 5]. Изменения нуклеотидной последовательности гена *NLRP3* обнаруживаются у 60% пациентов с CAPS, у 50–70% — с MWS, у 65–75% — с CINCA/NOMID [1]. Большинство случаев CINCA/NOMID — спорадические, хотя описаны семейные случаи заболевания [1, 6].

Клинические проявления CAPS, как правило, дебютируют на первом году жизни с появлением лихорадки, уртикарной сыпи, развитием различных вариантов поражения суставов — от артралгий до рецидивирующего и персистирующего артрита при тяжелых формах, а также поражением нервной системы [7]. В настоящее время синдромы CAPS рассматривают как клинические

варианты одной болезни с различной степенью выраженности признаков и тяжести патологического процесса, при этом FCAS считается легкой, MWS — средней тяжести, CINCA/NOMID — самой тяжелой формой CAPS [1, 2, 8].

К настоящему времени накоплено недостаточно данных по ведению, ранней диагностике и особенностям терапии детей с CAPS. И хотя стандартом диагностики заболевания является генетическое исследование, заподозрить диагноз возможно и на поликлиническом этапе, что необходимо для своевременного направления пациента в профильный стационар. Педиатрам необходимо быть осведомленными о наличии подобных заболеваний, скрывающихся под «масками» юношеского артрита с системным началом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент А., возраст 1 год 8 мес, поступил в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва) с жалобами на повышенную температуру тела (до 39°C), обильную пятнисто-папулезную сыпь, боли в суставах, беспокойство, плаксивость.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне хронической анемии и хронического дрожжевого кольпита у матери. Во время беременности у матери обнаружено носительство цитомегаловирусной, герпесвирусной и токсоплазменной инфекции; на 36-й нед мать перенесла острую респираторную инфекцию (ОРИ). Роды на 38-й нед. Масса тела при рождении 3378 г, длина тела 52 см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Вскармливание с рождения искусственное. Противотуберкулезная вакцинация в роддоме не проводилась (отказ матери), ребенок привит (БЦЖ) в возрасте 10 мес. Перенесенные инфекции: ОРИ на первом году жизни. Аллергоанамнез: пищевая аллергия (1 год 1 мес); на фоне приема диметиндена — улучшение состояния.

Анамнез болезни. Ребенок заболел в возрасте 1 года 3 мес, когда спустя 1 мес после перенесенной ОРИ появились пятнистая сыпь на лице и туловище, через несколько дней — повышение температуры до 39°C. Мальчик госпитализирован в педиатрическое отделение по месту жительства с диагнозом «Вирусно-бактериальная инфекция, ассоциированная с пиогенным стрептококком. Гепатит неясной этиологии. Лимфаденопатия. Острая аллергическая реакция. Первичный иммунодефицит?». При поступлении в клиническом анализе крови (по данным выписного эпикриза) лейкоцитоз до $20 \times 10^9/\text{л}$, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 22 мм/ч. Через несколько недель после возникновения первых симптомов заболевания ребенок перестал ходить по причине длительной утренней скованности и выраженного суставного синдрома с артралгиями суставов нижних конечностей. В течение месяца с момента поступления ребенок получал антибактериальную и противовирусную терапию (информация о препаратах в выписке отсутствовала) без положительной динамики. В связи со стойкой гипертермией и неэффективностью антибактериальной терапии через месяц после поступления внутривенно вводится раствор дексаметазона по 0,25 мл 3 раза/сут. В биохимическом анализе крови при поступлении отмечено повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ). Проведены трехкратный посев крови, иммуноферментный анализ на цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр, определение антител к вирусам гепатита В и С — во всех случаях результат отрицательный. По данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости — гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, определяется увеличение количества парааортальных и паракавадных лимфатических узлов диаметром до 9 мм. Рентгенограмма органов грудной клетки — без очаговых и инфильтративных теней. Пациент через 1,5 мес после госпитализации в педиатрическое отделение (возраст 1 год 4,5 мес) переведен в инфекционное отделение краевой детской больницы с диагно-

Ivan A. Kriulin¹, Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Tatyana M. Dvoryakovskaya^{1, 2}, Bella I. Bursagova², Kirill V. Savostyanov², Natalya V. Zhurkova², Alexander A. Pushkov², Anatoli V. Anikin², Artem M. Nesterov²

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS) Caused by c.943A>G Variant of NLRP3 Gene: Clinical Case

Background. Cryopyrin-associated periodic syndromes is a group of rare congenital autoinflammatory diseases such as familial cold autoinflammatory syndrome, Muckle-Wells syndrome and chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome. These syndromes are considered as clinical variants of one disease with different intensity of clinical features and severity of pathologic process. The onset of these syndromes is usually on the first year of life, and they start with fever, urticarial rash, various variants of joint diseases (from arthralgia to residual and persistent arthritis) and nervous system disturbances. There are only single case reports of cryopyrin-associated periodic syndromes in Russia. **Clinical Case Description.** The disease onset was at the age of 1 year 8 months with fever and rash as well as generalized joint syndrome. Autoinflammatory syndrome was suspected due to results of blood tests, MRI, molecular genetic testing. Exons 2, 3 and 4 of TNFRSF1A gene and exon 4 of NLRP3 gene with nearby introns were studied with the method of direct automated sequencing. The c.943A>G variant in heterozygous state in NLRP3 gene was revealed. The child was treated with IL-1 beta inhibitor (canakinumab) with positive effect. **Conclusion.** Diagnostics of cryopyrin-associated periodic syndrome in children is the serious challenge. Timely decision with help of molecular genetic methods is crucial for successful target therapy.

Key words: children, autoinflammatory syndromes, cryopyrin-associated periodic syndrome, TNFRSF1A gene, NLRP3 gene, IL-1 beta inhibitor canakinumab.

(For citation): Kriulin Ivan A., Alexeeva Ekaterina I., Dvoryakovskaya Tatyana M., Bursagova Bella I., Savostyanov Kirill V., Zhurkova Natalya V., Pushkov Alexander A., Anikin Anatoli V., Nesterov Artem M. Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS) Caused by c.943A>G Variant of NLRP3 Gene: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (4): 270–276. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2044

зом «Острый лекарственный гепатит, тяжелое течение». Проведен серологический анализ крови на аутоиммунные гепатиты — результат отрицательный. Ребенок начал курс терапии глюкозо-солевыми растворами и преднизолоном в дозе 13 мг/сут. Состояние улучшилось через 10 сут после госпитализации. Мальчик выписан домой.

В возрасте 1 год 5 мес у мальчика на фоне полного благополучия вновь произошло повышение температуры тела до 40°C, отмечался редкий кашель. На следующий день ребенок был осмотрен участковым педиатром и госпитализирован в педиатрическое отделение городской больницы с диагнозом «Двусторонняя полисегментарная пневмония, осложненная двусторонним плевритом. Лейкемоидная реакция нейтрофильного типа. Анемия тяжелой степени. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание. Гепатит. Спленомегалия. Кандидоз кожи слизистых оболочек. Иммунодефицитное состояние. Последствие перинатального поражения центральной нервной системы: заместительная сообщающаяся гидроцефалия». Выполнена КТ органов грудной клетки: в S1–S2 правого легкого субплеврально — ограниченный участок воспалительного уплотнения легочной ткани размерами 3,0×1,5 см, верхняя граница которого сливается с апикальной плеврой. Слева в S1–S2 аналогичный участок, но меньших размеров — 2,5×0,7 см. В заднем синусе и по ходу костальной плевры определяется небольшое количество жидкости объемом 300 мл справа и 150 мл слева. Реакция Манту с 2 ТЕ (международные туберкулиновые единицы), Диаскинтест — результат отрицательный. Выполнены бактериологический посев промывной воды из желудка, а также трехкратная полимеразная цепная реакция на кислотоустойчивые микобактерии — результат отрицательный. Общий и иммунологический анализ крови при поступлении (по данным выписного эпикриза): гемоглобин 55 г/л, лейкоциты $30,77 \times 10^9$ /л, лимфоциты 7,1%, циркулирующие иммунные комплексы 60 усл. ед., CD20 26,7%, сывороточный ферритин 1351 нг/мл. На фоне антибактериальной терапии и переливания отмытых эритроцитов состояние ребенка оставалось тяжелым. Лихорадку удавалось купировать только введением дексаметазона внутривенно по 0,25 мл.

Через 2 нед после госпитализации в педиатрическое отделение мальчик был переведен в торакальное отделение краевой детской больницы. При поступлении в клиническом анализе крови (по данным выписного эпикриза) лейкоцитоз (лейкоциты 31,3–18,7–22,6×10⁹/л — трижды взятый анализ крови в динамике, здесь и далее), тромбоцитоз до 520×10⁹/л, повышение СОЭ до 28 мм/ч. Биохимический анализ крови: повышение АЛТ (72,3–22,4–19,4 Ед/л), АСТ (46,7–47,4–40,2 Ед/л). Рентгенография органов грудной клетки: двусторонняя очагово-сливная пневмония, реактивный плеврит. Ребенку проведена пункция ребрежной подвздошных костей — признаков патогенной пролиферации не выявлено. В торакальном отделении в течение 12 сут проводилась антибактериальная терапия: меропенем в дозе 250 мг/3 раза, линезолид по 130 мг, фосфомицин по 1200 мг/3 раза, ванкомицин по 180 мг/4 раза; противогрибковая терапия — натамицин; внутривенное введение нормального иммуноглобулина человека в дозе 65 мл № 5. На 6-е сут госпитализации у пациента отмечался отек межфаланговых суставов пальцев левой и правой кисти. При осмотре ревматологом установлен диагноз «Юношеский идиопатический артрит с системным началом», в связи с чем ребенок переведен в ревматологическое отделение краевой детской больницы. При поступлении состояние ребенка тяжелое, масса тела

12,4 кг (6-й центильный коридор), рост 80 см (4-й центильный коридор). Мальчик плаксивый, капризный. Сидит с опорой на подушки. Эпизоды лихорадки (38–39°C) по 3–4 за сутки, сыпь по всему телу с четкими границами. Кожный покров бледный, сухой, выражена мраморность, капиллярит на коже ладоней. Суставной синдром: не встает на ноги, кожа над коленными и голеностопными суставами горячая, суставы деформированы с двух сторон. Отмечается также деформация межфаланговых суставов второго и третьего пальцев кистей рук с ограничением движения. По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки — признаки двусторонней полисегментарной пневмонии с положительной динамикой. Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости — гепатоспленомегалия. УЗИ коленных суставов — признаки синовита коленных суставов, артрита голеностопных суставов. Электрокардиография: ритм синусовый 142/мин; диффузные изменения миокарда. Ребенку выставлен диагноз: «Юношеский артрит с системным началом». По жизненным показаниям решено провести терапию генно-инженерным биологическим препаратом, ингибитором интерлейкина 6 тоцилизумабом из расчета 12 мг/кг 1 раз в 14 сут (140 мг). На фоне введения тоцилизумаба (в течение 3 сут) отмечена нормализация температуры. Купирование кожного синдрома произошло после пульс-терапии метилпреднизолоном. Отмечено улучшение по суставному синдрому: мальчик самостоятельно сидит, опирается на ноги, играет игрушками. Однако эффект от терапии был кратковременным. Через 2 нед после первой инфузии препарата вновь начались эпизоды повышения температуры до 38°C (один раз в сутки, чаще утром — в 04:00–06:00), отмечено появление эритематозной сыпи. Проведена вторая инфузия (через 14 сут) тоцилизумаба в дозировке 140 мг. Клинический анализ крови после второго введения тоцилизумаба: лейкоциты $8,67 \times 10^9$ /л, эритроциты $4,05 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 95 г/л, тромбоциты 580×10^9 /л, СОЭ 20 мм/ч. Биохимический анализ крови: АСТ 36 Ед/л, АЛТ 15 Ед/л, сывороточный ферритин 834 нг/мл. На фоне третьего введения тоцилизумаба (через 6 нед после первого введения препарата) возникла аллергическая реакция в виде ярко выраженной сыпи по типу крапивницы по всему телу, отека ушных раковин, кистей рук. Инфузия препарата была прекращена. Учитывая вышеуказанные изменения, развитие вторичной неэффективности тоцилизумаба, ребенку рекомендована госпитализация в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей.

Наследственный анамнез. Мать — русская. Болеет холодной крапивницей, выявлена мутация с.943A>G в гетерозиготном состоянии в гене *NLRP3*. Отец — армянин.

В детстве, со слов матери ребенка, отмечались периодические лихорадки с болью в животе.

Физикальная диагностика

Впервые в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей ребенок поступил в возрасте 1 года 8 мес, через 6 мес от начала заболевания. Состояние при поступлении расценено как тяжелое в связи с высокой температурой тела (38,6°C), признаками кожного и суставного синдрома. Положение ребенка в постели активное. Масса тела 12,5 кг, рост стоя 83,5 см (до этого масса тела составляла 12,4 кг, рост — 80 см). Состояние питания соответствует возрасту. Кожный покров бледно-розовый, с обильной пятнистой неяркой уртикарной сыпью по всему телу (рис. 1). Лимфатические узлы значительно увеличены: пальпируются затылочные (до 1,0 см), задние шейные (до 1,0 см), передние шейные

(до 1,0 см), подчелюстные (до 1,0 см), множественные подмышечные (до 1,0 см), паховые (до 1,0 см); безболезненные, не спаяны между собой и с окружающими тканями. Костная система без выраженных деформаций, форма черепа округлая, грудная клетка цилиндрическая. Тонус мышц снижен. Наблюдается генерализованный суставной синдром с отеком в межфаланговых суставах кистей и стоп, лучезапястных, локтевых, коленных, голеностопных суставах с болезненностью, ограничением подвижности; наблюдается также ограничение движений в височно-нижнечелюстных суставах и шейном отделе позвоночника (рис. 2). Кулак собирает неплотно. В тазобедренных суставах движения практически отсутствуют, походка изменена по типу «утиной», вальгусная деформация бедер и голеней.

Предварительный диагноз

На основании анамнеза заболевания и данных физического осмотра поставлен предварительный диагноз: «Юношеский артрит с системным началом. Аутовоспалительный синдром (?)»

Динамика и исходы

Лабораторные исследования

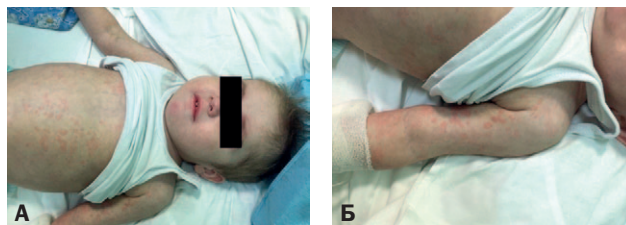
При госпитализации в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей в клиническом анализе крови гипохромная анемия (Hb 82 г/л при норме 110–135), тромбоцитоз (тромбоциты $650 \times 10^9/\text{л}$ при норме 150–580), повышение СОЭ до 45 мм/ч (норма от 2 до 10). В иммунологическом анализе крови повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка до 97 мг/л (норма до 5), повышение IgE более 1000 ед/мл (норма до 60), повышение концентрации сывороточного ферритина до 2335 нг/мл (норма 15–80).

Инструментальные исследования

КТ коленных суставов: признаки синовита с обеих сторон. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: признаки очаговых изменений белого вещества головного мозга лобной и височной долей справа, перивентрикулярная лейкопатия, умеренное расширение наружных и внутренних ликворных пространств, субат-

Рис. 1. Пациент А., возраст 1 год 8 мес: общий вид ребенка при госпитализации в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

Fig. 1. Patient A., 1 year 8 months: general appearance of the child at hospitalisation to rheumatology department of FSAI NMRCC

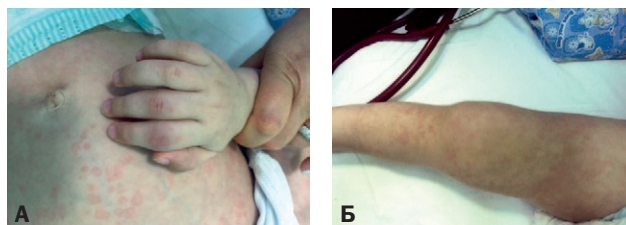


Примечание. А, Б — уртикарные, эритематозные высыпания на коже.

Note. А, Б — urticarial, erythematous rash.

Рис. 2. Пациент А., возраст 1 год 8 мес: поражение суставов при госпитализации в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

Fig. 2. Patient A., 1 year 8 months: joint disease at hospitalisation to rheumatology department of FSAI NMRCC



Примечание. А — гиперемия и деформация межфаланговых суставов 2-го и 3-го пальцев правой кисти. Б — экссудативно-пролиферативные изменения в коленных суставах.

Note. А — hyperaemia and deformity of digital joints of 2nd and 3rd fingers of right hand. Б — exudative and proliferative changes in knee joints.

рофия лобно-височных отделов мозга (рис. 3, А, Б). МРТ органов брюшной полости и малого таза: гепатоспленомегалия, умеренные структурные изменения паренхимы

Рис. 3. Пациент А., возраст 1 год 8 мес: МРТ-признаки системных проявлений CAPS

Fig. 3. Patient A., 1 year 8 months: MRI signs of CAPS systemic symptoms



Примечание. А, Б — стрелками отмечены очаговые изменения белого вещества головного мозга лобной и височной долей справа, перивентрикулярная лейкопатия; В — значительное увеличение печени и селезенки (стрелками отмечена выраженная лимфаденопатия мезентериальных и паховых узлов).

Note. А, Б — arrows show focal change in substantia alba of right frontal and temporal lobes, periventricular leukopathy; В — significant hepato- and splenomegaly (arrows show significant lymphadenopathy of mesenteric and inguinal lymph nodes).

печени. Выраженная лимфаденопатия (рис. 3, В). КТ грудной полости: признаки множественных транспульмональных участков уплотнения легочной ткани обоих легких (нельзя исключить воспалительные изменения) с утолщением плевральных листков, наличием минимального жидкостного содержимого и внутригрудной лимфаденопатии. Эзофагогастродуоденоскопия: гастрит, дуоденит, еунит, дуоденогастральный рефлюкс. Колоноскопия: эндоскопическая картина распространенного колита, сигмоидит, проктит, сфинктерит.

Консультации специалистов

Заключение невролога: очаговые изменения белого вещества головного мозга лобной и височной долей носят сосудистый характер и требуют динамического контроля МРТ. Заключение сурдолога: патологии слуха не выявлено. Заключение офтальмолога: патологических изменений глазного дна, признаков увеита, катаракты не выявлено; диски зрительных нервов не изменены.

Молекулярно-генетическая диагностика

Учитывая тяжесть состояния, резистентность к стандартной противоревматической терапии, неэффективность генно-инженерного биологического препарата первой линии при системном варианте юношеского идиопатического артрита, у ребенка заподозрен аутовоспалительный синдром. Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы экзоны 2, 3 и 4 гена *TNFRSF1A* и 04 гена *NLRP3* с прилегающими интронными областями. Выявлен вариант с.943A>G гена *NLRP3* в гетерозиготном состоянии, приводящий к изменению структуры белка криопирин. Выявлен также вариант гена *MEFV*.

Клинический диагноз

На основании результатов обследования ребенка подтвержден диагноз «Криопиринассоциированный синдром (CAPS). Семейный случай».

Медицинские вмешательства

Учитывая форму заболевания, недостаточную эффективность ранее проводимой терапии (тоцилизумаб), ребенку назначена патогенетическая терапия генно-инженерным биологическим препаратом — ингибитором интерлейкина 1 канакинумабом для подкожного

введения в дозе 4 мг/кг на введение 1 раз в 4 нед. В возрасте 1 года 9 мес (через месяц после госпитализации) проведено первое введение канакинумаба в дозировке 52 мг. Через несколько дней после первого введения канакинумаба отмечалось купирование высыпаний, однако мальчик продолжал лихорадить; сохранялись гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, развился гемофагоцитарный синдром. По жизненным показаниям ребенку назначены глюкокортикостероиды для перорального приема (преднизолон в дозировке 2 мг/кг на введение, 25 мг/сут) и для внутривенного введения (дексаметазон в дозировке 20 мг/м² в сутки в два приема). В течение нескольких недель на фоне терапии состояние ребенка значительно улучшилось — купировались лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, суставной синдром; улучшилось самочувствие. Проведено второе и третье введение канакинумаба в дозировке 52 мг — аллергической реакции не было. На фоне терапии канакинумабом были отменены внутривенные глюкокортикостероиды и снижена до 18,75 мг/сут доза глюкокортикостероидов для перорального приема с рекомендациями к постепенному снижению по месту жительства до полной отмены.

Прогноз

Прогноз у пациента зависит от синдрома CAPS. Основное грозное осложнение этого заболевания — амилоидоз. У пациентов с синдромом FCAS случаи амилоидоза исключительно редки (2–4%). При синдроме MWS амилоидоз развивается в 20–40% случаев, при синдроме CINCA/NOMID — более чем в 40%. Однако терапия канакинумабом значительно увеличивает продолжительность жизни больных и снижает риск возникновения амилоидоза [1].

Временная шкала

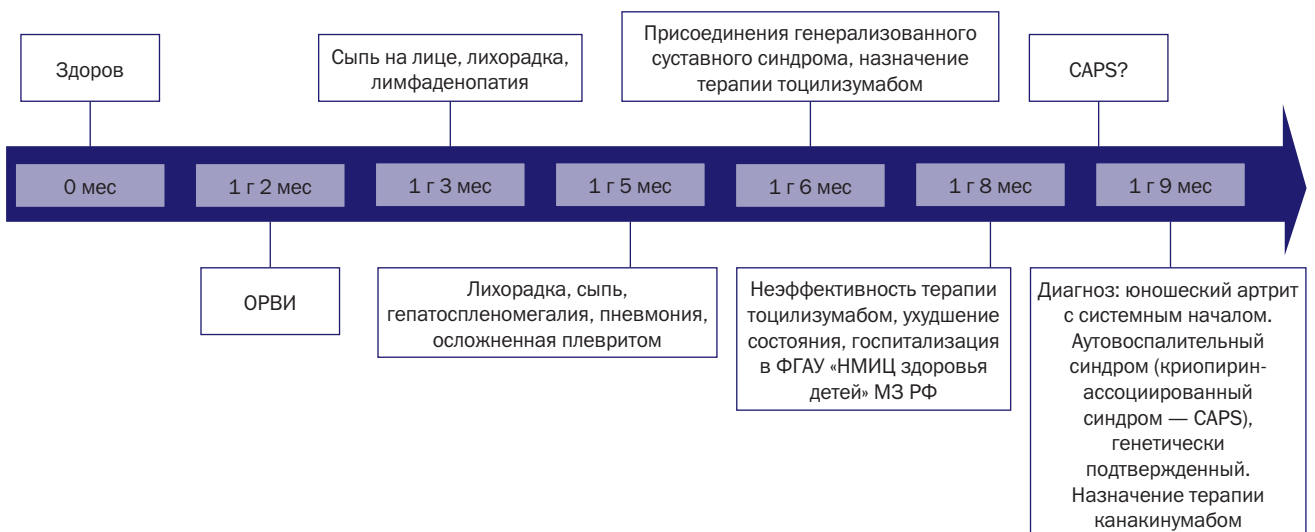
История развития заболевания пациента представлена на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье представлено описание клинического случая криопиринассоциированного периодического синдрома, вызванного изменением нуклеотидной последовательности гена *NLRP3*. Ранее этот вариант был описан у пациентов с криопиринассоциированным периодическим синд-

Рис. 4. Пациент А.: история развития заболевания

Fig. 4. Patient A.: disease development



ромом [9]. Согласно базе данных OMIM*, варианты гена *NLRP3* описаны у пациентов с синдромом Макла–Уэллса [OMIM 191900], семейным холодовым аутовоспалительным синдромом [OMIM 120100], а также с синдромом CINCA/NOMID [OMIM 607115]. Важно отметить, что тяжесть дебюта заболевания пациента обусловлена наличием изменений нуклеотидной последовательности и в гене *MEFV*, описанных ранее у больных с периодической болезнью [10, 11]. Интерес представленного нами случая обусловлен также и тем, что оба родителя ребенка имеют аутовоспалительные заболевания — у матери одна из форм CAPS (холодовая крапивница), у отца — периодическая болезнь.

По данным регистра Eurofever (2009–2013 гг., 56 стран), в мире зарегистрировано 230 пациентов с CAPS. Средний возраст дебюта CAPS составляет 0,7 года; боль в животе регистрируют у 11%, афтозный стоматит — у 18%, артралгии — у 92%, конъюнктивит — у 71%, генерализованную лимфаденопатию — у 13%, головную боль — у 69%, пятнисто-папулезную сыпь — у 19%, миалгии — у 51%, нейросенсорную тугоухость — у 44%, олигоартрит — у 25%, папиллозему — у 31%, перикардит — у 3% пациентов, уртикарную сыпь — у всех больных [12]. В описанном нами случае ребенок имел большинство диагностических критериев из вышеперечисленных (ранний возраст дебюта артралгии, сыпь, лихорадка), однако его состояние не сразу расценили как аутовоспалительный синдром. Дифференциальная диагностика проводится в первую очередь с системным вариантом юношеского идиопатического артрита, инфекционными заболеваниями и их осложнениями (сепсис), кожными заболеваниями (например, контактной холодовой крапивницей), злокачественными заболеваниями крови и лимфатической системы, а также с другими аутовоспалительными синдромами (периодическим синдромом, ассоциированным с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли; гипер-IgD синдромом). Для исключения всех вышеперечисленных состояний пациенту были проведены необходимые диагностические мероприятия, в частности МРТ всего тела с контрастированием, пункция костного мозга, УЗИ внутренних органов, лабораторные анализы крови (общий, биохимический, иммунологический), а также молекулярно-генетическое исследование. Последнее в настоящее время играет ключевую роль в диагностике CAPS-синдромов. По данным литературы, описаны 177 вариантов гена *NLRP3*, связанных с различными клиническими фенотипами [3, 4, 13].

Согласно современным рекомендациям [14], лечение детей с CAPS ингибиторами интерлейкина 1 β должно начинаться как можно раньше и проводиться фактически пожизненно. Эффективность других лекарственных средств, в т.ч. других генно-инженерных биологических препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов, не доказана. В рандомизированных клинических исследованиях установлены высокая эффективность и хорошая переносимость канакинумаба у больных CAPS, а также отсутствие серьезных побочных эффектов [15–17]. Осложнений и нежелательных реакций во время инъекции или в первые часы после нее не зафиксировано [15–17]. Особого внимания требует предупреждение появления серьезных инфекций во время

лечения канакинумабом, ввиду чего необходим тщательный мониторинг состояния пациента в процессе и после лечения [18–20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Криопиринассоциированный периодический синдром, дебютирующий в раннем возрасте, может протекать под маской системного ювенильного идиопатического артрита с агрессивным течением, обострением заболевания на фоне снижения дозы глюкокортикостероидов и, как правило, неэффективностью тоцилизумаба — первой линии терапии юношеского артрита с системным началом. Для верификации диагноза криопиринассоциированного периодического синдрома и проведения таргетной терапии детям с клинической картиной системного юношеского артрита необходимо проводить молекулярно-генетическое исследование для исключения или подтверждения моногенного аутовоспалительного синдрома.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя ребенка (мамы) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 11.10.2017 г.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

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

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

CONFLICT OF INTERESTS

Ekaterina I. Alexeeva — receiving research grants from Roche, Pfizer, Centocor, Novartis companies.

Tatyana M. Dvoryakovskaya — receiving research grants from Roche, Pfizer companies.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Е. И. Алексеева

<http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

Т. М. Дворяковская

<https://orcid.org/0000-0002-8165-6401>

К. В. Савостьянов

<https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

Н. В. Журкова

<http://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

А. А. Пушков

<https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

А. М. Нестеров

<https://orcid.org/0000-0002-3987-9839>

* OMIM (англ. Online Mendelian Inheritance in Man — Менделевское наследование у человека, онлайн) — медицинская база данных по известным генетическим заболеваниям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Детская ревматология. Атлас. / Под ред. Баранова А.А., Алексеевой Е.И. — М.: Педиатр; 2015. — С. 282–290. [*Detskaya revmatologiya*. Atlas. Ed by Baranov AA, Alekseeva EI. Moscow: Peditr; 2015. pp. 282–290. (In Russ).]
2. Quartier P, Rodrigues F, Georjin-Lavialle S. [Cryopyrin-associated periodic syndromes. (In French).] *Rev Med Interne*. 2018;39(4):287–296. doi: 10.1016/j.revmed.2017.09.002.
3. Lasiglie D, Mensa-Vilaro A, Ferrera D, et al. Cryopyrin-associated periodic syndromes in Italian patients: evaluation of the rate of somatic NLRP3 mosaicism and phenotypic characterization. *J Rheumatol*. 2017;44(11):1667–1673. doi: 10.3899/jrheum.170041.
4. Li C, Tan X, Zhang J, et al. Gene mutations and clinical phenotypes in 15 Chinese children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Sci China Life Sci*. 2017;60(12):1436–1444. doi: 10.1007/s11427-017-9246-4.
5. McGeough MD, Wree A, Inzaugarat ME, et al. TNF regulates transcription of NLRP3 inflammasome components and inflammatory molecules in cryopyrinopathies. *J Clin Invest*. 2017;127(12):4488–4497. doi: 10.1172/JCI90699.
6. Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н. Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (CAPS) // *Современная ревматология*. — 2016. — Т. 10. — № 2. — С. 4–11. [Salugina SO, Fedorov ES, Kuzmina NN. Current approaches to diagnosis, treatment, and monitoring in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):4–11. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-4-11.
7. Гатторно М. Криопирин-ассоциированный периодический синдром // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 1. — С. 57–62. [Gattorno M. Cryopyrin associated periodic syndrome. *Current Pediatrics*. 2013;12(1):57–62. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i1.558.
8. Кузьмина Н.Н., Салугина С.О., Федоров Е.С. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. — М.: ИМА-Пресс; 2012. — 104 с. [Kuzmina NN, Salugina SO, Fedorov ES. *Autovospalitelnye zabolevaniya i sindromy u detei*. Moscow: IMA-Press; 2012. 104 p. (In Russ).]
9. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, 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(12):3340–3348. doi: 10.1002/art.10688.
10. Cazeneuve C, Arapetyan H, Papin S, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet*. 2000;67(5):1136–1143. doi: 10.1016/S0002-9297(07)62944-9.
11. Chae JJ, Centola M, Aksentijevich I, et al. Isolation, genomic organization, and expression analysis of the mouse and rat homologs of MEFV, the gene for familial Mediterranean fever. *Mamm Genome*. 2000;11(6):428–435. doi: 10.1007/s003350010082.
12. Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):799–805. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206580.
13. Костик М.М., Снегирева Л.С., Дубко М.Ф., и др. Как распознать пациента с аутовоспалительным синдромом: клинико-диагностические алгоритмы // *Современная ревматология*. — 2013. — Т. 7. — № 3. — С. 14–20. [Kostik MM, Snegireva LS, Dubko MF, et al. How to identify a patient with autoinflammatory syndrome: clinical and diagnostic algorithms. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):14–20. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2013-5.
14. Terreri MT, Bernardo WM, Len CA, et al. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes: Cryopyrin-associated periodic syndromes (cryopyrinopathies — CAPS). *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;56(1):44–51. doi: 10.1016/j.rbre.2015.08.020.
15. Elmi AA, Wynne K, Cheng IL, et al. Retrospective case series describing the efficacy, safety and cost-effectiveness of a vial-sharing programme for canakinumab treatment for paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):36. doi: 10.1186/s12969-019-0335-4.
16. Brogan PA, Hofer M, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Rapid and sustained long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome ages five years and younger. *Arthritis Rheumatol*. 2019, Jun 4. doi: 10.1002/art.41004.
17. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1710–1719. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213150.
18. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2416–2425. doi: 10.1056/NEJMoa0810787.
19. Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Савостьянов К.В., и др. Опыт применения канакинумаба у пациента с тяжелым криопирин-ассоциированным синдромом (синдром CINCA/NOMID) // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 3. — С. 97–102. [Sleptsova TV, Alexeeva EI, Savostyanov KV, et al. Experience in application of canakinumab in patients with cryopyrin-associated syndrome (syndrome CINCA/NOMID). *Current Pediatrics*. 2014;13(3):97–102. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i3.1035.
20. Eskola V, Pohjankoski H, Kroger L, et al. Cryopyrin-associated periodic syndrome in early childhood can be successfully treated with interleukin-1 blockades. *Acta Paediatr*. 2018;107(4):577–580. doi: 10.1111