

NLRP12-ассоциированный периодический синдром: описание собственного наблюдения и анализ данных литературы

Дубко М.Ф.¹, Суспицын Е.Н.^{1,2}, Соколенко А.П.^{1,2}, Имянитов Е.Н.^{1,2,3}, Лихачева Т.С.¹, Казанцева А.Ю.¹,
Калашникова О.В.¹, Часнык В.Г.¹, Костик М.М.¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2; ²197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;
³191015, Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) — это группа редких заболеваний, характеризующихся персистирующим или возвратным воспалением, обусловленным гиперактивацией медиаторов и клеток врожденного иммунитета (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов). В статье приводятся описание собственного наблюдения NLRP12-ассоциированного АВЗ, эффективности терапии канакинумабом, а также обзор серии случаев аналогичного заболевания, представленных в литературе.

Ключевые слова: аутовоспаление; NLRP12; инфламасома.

Контакты: Михаил Михайлович Костик; kost-mikhail@yandex.ru

Для ссылки: Дубко МФ, Суспицын ЕН, Соколенко АП и др. NLRP12-ассоциированный периодический синдром: описание собственного наблюдения и анализ данных литературы. Современная ревматология. 2017;11(2):41–46.

NLRP12-associated periodic syndrome: A description of the authors' own observation and an analysis of literature data
Dubko M.F.¹, Suspitsyn E.N.^{1,2}, Sokolenko A.P.^{1,2}, Imyanitov E.N.^{1,2,3}, Likhacheva T.S.¹, Kazantseva A.Yu.¹, Kalashnikova O.V.¹,
Chasnyk V.G.¹, Kostik M.M.¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ²N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

¹2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100; ²68, Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758; ³41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

Autoinflammatory diseases (AIDs) are a group of rare disorders characterized by persistent or recurrent inflammation caused by the hyperactivation of mediators and innate immune cells (neutrophils, monocytes/macrophages). The paper describes the authors' own case of NLRP12-associated AIDs and the efficiency of canakinumab therapy and reviews a series of cases of the similar disease, which are given in the literature.

Keywords: autoinflammation; NLRP12; inflammasome.

Contact: Mikhail Mikhailovich Kostik; kost-mikhail@yandex.ru

For reference: Dubko MF, Suspitsyn EN, Sokolenko AP, et al. NLRP12-associated periodic syndrome: A description of the authors' own observations and an analysis of literature data. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):41–46.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-41-46>

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) — группа редких заболеваний, характеризующихся персистирующим или возвратным воспалением, обусловленным гиперактивацией медиаторов и клеток врожденного иммунитета (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов). В отличие от аутоиммунных заболеваний при АВЗ вовлечение Т- и В-лимфоцитов возможно только вторично, поэтому нет образования аутоантител и связи с антигенами главного комплекса гистосовместимости HLA II класса [1, 2].

Врожденный иммунитет играет важнейшую роль в неспецифической защите организма от инфекций при помощи системы распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRRs). Эти рецепторы распознают молекулярные последовательности патогенов и активируют иммунный ответ [3].

Интерлейкин 1β (ИЛ1β) является ключевым провоспалительным цитокином, синтезируемым моноцитами, тканевыми макрофагами и дендритными клетками. Его образование стимулируется влиянием пептидов микробной стенки, цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНОα), ИЛ18, ИЛ1α и сам ИЛ1β [4]. Аутоиндукция синтеза ИЛ1β является основным патогенетическим звеном аутовоспаления. ИЛ1β синтезируется в неактивной форме в виде молекулы-предшественника проинтерлейкина 1β (про-ИЛ1β), которая активируется при помощи фермента каспаза 1 (конвертаза ИЛ1). Бесконтрольная активация фермента каспаза 1 у пациентов с мутацией в гене *NLRP3* приводит к образованию большого количества активного ИЛ1β, который стимулирует собственную избыточную продукцию.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Этот механизм лежит в основе криопирин-ассоциированных периодических синдромов (КАПС), характеризующихся стерильным полиорганным воспалением [5]. При АВЗ в отличие от аутоиммунных заболеваний эффективно применение блокаторов ИЛ1, тогда как блокирование других цитокинов не дает результата [6].

КАПС — группа наследственных заболеваний, представленная фенотипами, отличающимися друг от друга клиническими проявлениями и степенью тяжести [7]. Выделяют три формы КАПС: семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS), синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells Syndrome, MWS) и неонатальный дебют мультисистемного воспалительного заболевания (Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID), также известный как хронический младенческий кожно-неврологический и суставной синдром (Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome, CINCA) [8]. Все три заболевания связаны с наличием активирующих мутаций в гене *NLRP3* (*CIAS1*), который кодирует белок криопирин (ключевой компонент инфламмосомы, активирующей каспазу 1) и определяет скорость продукции ИЛ1β [9–11].

Для всех трех форм заболевания характерно наличие эпизодов повышения температуры, сопровождающихся появлением уртикарноподобной сыпи, болью в суставах и увеличением острофазовых показателей. Самая легкая форма — семейная холодовая крапивница. Этот синдром характеризуется эпизодами лихорадки, уртикарноподобных высыпаний на фоне суставной боли и общего недомогания. Интересно, что для развития приступа у взрослых пациентам с FCAS достаточно оказаться, например, в отделе с охлаждением продуктов в магазине. Как правило, заболевание ухудшает качество жизни, но не влияет существенно на ее продолжительность и развитие необратимых органических изменений.

У пациентов с MWS, помимо описанных проявлений, отмечаются нарушение слуха (сенсоневральная потеря слуха), зрения (увейт, конъюнктивит), риск развития амилоидоза (до 25%), задержка физического и полового развития, а также уменьшение продолжительности жизни. В отличие от FCAS эпизоды повышения температуры зачастую носят спонтанный характер и не имеют строгой связи с переохлаждением, острофазовые показатели остаются, как правило, повышенными даже в дни, когда отсутствуют лихорадка и экзантема [12].

Синдром CINCA/NOMID — наиболее тяжелая форма КАПС, он проявляется практически с момента рождения, либо в грудном возрасте и сопровождается полиорганным поражением, высоким риском амилоидоза, значимым отставанием физического и полового развития, влиянием на качество жизни и существенным сокращением ее продолжительности [13–15]. В клинической картине заболевания постоянно присутствуют лихорадка, уртикарноподобные высыпания, повышенный уровень острофазовых показателей воспаления. Пациенты с синдромом CINCA/NOMID имеют типичные дисморфические изменения лица, поражение костей в виде локальной опухолеподобной гипертрофии [16, 17]. Среди органических проявлений следует отметить наличие хронического менингита, сопровождающегося признаками повышения внутричерепного давления (головная боль, утренная рвота, изменение формы черепа, вентрикуломегалия), а также интеллектуальными нарушениями разной степени выраженности, связанными с атрофией веще-

ства головного мозга [14, 17]. Также значимыми следует считать нарушение слуха (сенсоневральная тугоухость), зрения (увейт, конъюнктивит, папилоэдема), вплоть до серьезной потери зрения, если заболевание не диагностировано вовремя и ребенок не получает адекватную терапию [14].

КАПС имеет аутосомно-доминантный тип наследования, соответственно, аналогичные симптомы или часть из них могут присутствовать у родственников больного. В большинстве случаев у пациентов с типичными признаками КАПС мутации локализованы в 3 экзоне гена *NLRP3*, ответственного за синтез фрагмента белка, необходимого для процесса олигомеризации [18]. Примерно у 16% детей с КАПС мутации носят спорадический характер (*de novo*) и примерно у 60% вообще не выявляются классические мутации. У пациентов с неклассическим течением КАПС (например, без экзантемы) мутации могут локализоваться в 4 или 6 экзоне гена *NLRP3* [19, 20]. До 60% пациентов с классическими фенотипами КАПС не имеют мутаций, которые можно идентифицировать при помощи секвенирования по Sanger [21]. В настоящее время этот феномен может быть объяснен наличием соматического мозаицизма, когда не все клетки организма имеют мутацию [22], либо генокопией, когда мутации в разных генах могут проявляться похожей клинической картиной.

Интерес к гену *NLRP12* как причинному фактору лихорадки возник в связи с тем, что у лиц с несомненным синдромом FCAS не обнаруживались мутации в гене *NLRP3*. В 2008 г. I. Jegu и соавт. [23] сообщили о трех случаях *NLRP12*-ассоциированного заболевания у детей. У двух братьев близнецов, заболевших на первом месяце жизни, отмечались эпизоды лихорадки, снижение слуха, артралгии и миалгии, при этом уровень СРБ оставался нормальным. У них выявлена мутация *p.Arg284X* в экзоне 3 гена *NLRP12* в гетерозиготном состоянии. Еще в одном случае, у 9-летней девочки, лихорадка возникла в возрасте 1 года, сопровождалась болью в животе, рвотой, лимфаденопатией и афтозным стоматитом, отмечалось повышение уровня СРБ во время атаки. У больной была выявлена гетерозиготная мутация *c.2072+3insT* в гене *NLRP12*. У нескольких членов одной семьи, особенно чувствительных к холоду, была найдена миссенс-мутация *p.D294E* в гене *NLRP12*. У носителей данной мутации при контакте с холодом развивались миалгии и артралгии, тогда как лихорадка и экзантема отсутствовали [24]. В семье, состоявшей из 18 человек, страдавших очень короткими атаками лихорадки и уртикарноподобной сыпи продолжительностью не более 12–24 ч, была выявлена мутация *p.Trp408X* в гене *NLRP12* [25]. Симптомы купировались самостоятельно, без применения медикаментов. В связи со схожестью клинической картины у пациентов с мутацией в гене *NLRP12* с таковой у пациентов с семейной холодовой крапивницей предложено называть это заболевание семейной холодовой крапивницей II типа.

Приводим описание клинического случая.

Больная А., 5 лет, родилась от первой беременности на фоне анемии, хронической фетоплацентарной недостаточности. Роды в срок путем Кесарева сечения (планово). Масса тела при рождении — 2450 г, длина тела — 49 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Выписана на 8-й день с диагнозом: задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу. С рождения находилась на смешанном вскармливании, прикормы в срок. В гемограммах с раннего возраста определялись

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Таблица 1. Динамика активности заболевания

Возраст	1 мес	1 год	2 года	4 года	4 года 2 мес	4 года 5 мес	4 года 8 мес
Канакинумаб				X	X	X	X
Гемоглобин, г/л	109	83	89	86	106	99	97
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	9,5	14,4	14,9	7,6	6,9	6,8	6,0
СОЭ, мм/ч	4	4	44	20	20	13	31
СРБ, мг/л	—	—	200	96	34	17,9	46
AIDAI	Н. д.	Н. д.	Н. д.	72	10	8	8
Боль в животе	Н. д.	X	X	X	—	—	—
Экзантема	X	X	—	—	—	—	—
Суставной синдром	—	—	—	X	—	—	—

Примечание. Н. д. — нет данных; X — наличие симптома; (—) — отсутствие симптома.

низкий уровень гемоглобина, умеренный лейкоцитоз с нейтрофилизом. Со 2-го года жизни — частые эпизоды лихорадки без катарального синдрома, в среднем 1 раз в 2 нед, длительностью 2–3 дня с хорошим ответом на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), без экзантемы и артралгий, сопровождавшиеся повышением уровня СРБ >200 мг/л (норма — до 5 мг/л). Курсы антибактериальной терапии по месту жительства отчетливого эффекта не дали. У матери — анемия неясной этиологии, бывают эпизоды фебрилитета.

В возрасте 2 лет девочка была госпитализирована в гематологическое отделение одного из стационаров, где проводилось исследование костного мозга, компьютерная томография грудной и брюшной полости, органов средостения, малого таза, фиброколоноскопия, патологии не выявлено. Данных в пользу системного заболевания крови нет. В последующем появились лихорадка с экзантемой, продолжавшаяся 4–5 дней, с короткими интервалами без температуры, боль в животе, совпадавшая по времени с началом лихорадки. Отмечались высокая лабораторная активность (СРБ — до 226 мг/л, СОЭ — 44 мм/ч), гепатоспленомегалия. Зафиксировано снижение массы тела, аппетита. Проведен курс лечения противовирусными препаратами, сорбентами. Обращали на себя внимание урежение и меньшая степень выраженности приступов в летнее время, особенно при пребывании на юге, тогда как в холодное время года число приступов существенно увеличивалось. Было заподозрено АВЗ, проведено молекулярно-генетическое типирование, в горячих точках генов MVK и CIAS1 мутаций не обнаружено. В возрасте 3 лет при повторном обследовании были исключены заболевания крови, онкологические, инфекционные процессы и воспалительные заболевания кишечника. В этом же возрасте у девочки изменился характер приступов лихорадки, эпизоды которой беспокоили 1 раз в месяц (до 38,5 °С), продолжались до 1 сут, самостоятельно купировались, не наблюдалось сыпи и катаральных явлений. В анализах крови сохранялась высокая лабораторная активность. Участились и усилились боли в животе на фоне эпизодов повышения температуры. В возрасте 4 лет появилась боль в тазобедренных, лучезапястных, голеностопных суставах, купировавшаяся однократным приемом НПВП.

Тогда же во время обследования была зафиксирована постоянная воспалительная активность в анализах крови, не связанная с эпизодами лихорадки, чего не наблюдалось ранее.

Проведено определение уровня иммуноглобулинов и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, существенных отклонений не обнаружено. При УЗИ выявлена гепатоспленомегалия. Таким образом, у пациентки имелся симптомокомплекс, включавший эпизоды лихорадки, анемию, воспалительную активность с дебютом в раннем возрасте, абдоминальный синдром, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию по данным УЗИ, суставной синдром, непостоянную экзантему в дебюте, задержку физического развития. Обращало на себя внимание наличие персистирующей воспалительной активности, не связанной с эпизодами лихорадки. Заболевание расценено как один из вариантов аутовоспалительного синдрома, однако по клинической картине не представлялось возможным установить точный диагноз. В связи с этим было проведено высокопроизводительное таргетное секвенирование, направленное на выявление мутаций в 302 генах, ассоциированных с развитием первичных иммунодефицитов и аутовоспалительных синдромов. Обогащение по целевым последовательностям осуществлялось с помощью набора SeqCapEZ System (Roche); секвенирование — на приборе MiSeq (Illumina). Среднее покрытие составило 70–90X, а глубина прочтения была достаточной в 98,8% исследованных регионов. При отборе потенциально патогенных вариантов учитывались следующие параметры: качество секвенирования, популяционная частота варианта в доступных базах данных (не более 3%), наличие сведений о патогенности в литературе или базах данных, а также данные *in silico* предиктивных программ (Polyphen-2, SIFT, MutationTaster и т. д.). У пациентки выявлена гетерозиготная мутация в гене NLRP12 с.1054C>T (p.Arg352Cys).

В возрасте 4 лет пациентке по решению врачебной комиссии был назначен блокатор ИЛ1β канакинумаб в дозе 4 мг/кг 1 раз в месяц. Основанием для назначения генно-инженерной терапии были: наличие персистирующего воспаления, которое приводило к задержке физического развития, а также высокий риск развития амилоидоза. За 6 мес терапии у пациентки увеличилась масса тела на 3 кг и рост на 5 см. Эпизоды субфебрильной лихорадки повторяются не чаще 1 раза в месяц, как правило, перед очередным введением канакинумаба и не требуют приема жаропонижающих препаратов. Боль в животе купировалась.

Для оценки статуса текущей воспалительной активности у нашей пациентки использовали клинический индекс AIDAI. Данный метод представляет собой обычный дневник, в

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

который родители вносят данные о наличии или отсутствии следующих симптомов: лихорадки, головной боли, артралгий или миалгий, глазных симптомов и кожных высыпаний на протяжении 1 мес (31 день). Дневник заполнялся за 1 мес до старта терапии канакинумабом и через 6 мес. Подсчет вели упрощенным методом, оценивали все имеющиеся симптомы, входящие в индекс AIDA1. Динамика активности заболевания до назначения канакинумаба и на фоне терапии представлена в табл. 1.

Обсуждение. Семейная холодовая крапивница – гетерогенный симптомокомплекс, который может реализовываться в результате мутаций в нескольких генах – *NLRP3*, *NLRC4*, *NLRP12* и *PLCG2* [9, 23, 26, 27]. *NLRP12*-ассоциированный периодический синдром является, пожалуй, второй по распространенности причиной развития симптомокомплекса семейной холодовой крапивницы после мутаций в гене *NLRP3*. Это сравнительно редкое, но, как правило, нетяжелое АВЗ. Патогенез и молекулярные механизмы заболевания до конца не изучены. Ген *NLRP12* (синонимы *NALP12*, или *MONARCH-1*) кодирует протеины, относящийся к семейству NLRP-белков (Nucleotid-binding oligomerisation domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing). Эти белки имеют внутриклеточную локализацию и участвуют в формировании иммунного воспаления. Белок NLRP12 имеет пириновый домен, при помощи которого он связывается с аналогичным пириновым доменом белка ASC (Apoptosis associated speck-like protein containing), что приводит к активации фермента каспаза 1 (конвертаза ИЛ1β), превращающего неактивную молекулу проИЛ1β в активную форму [28, 29]. Исходя из этой концепции, с точки зрения молекулярной биологии, белок NLRP12 является типичным провоспалительным протеином, активирующим каспазу 1, подобно белку NLRP3, нарушения функциональной активности которого приводят к развитию КАПС [20]. Мутация, выявленная у нашей пациентки, была описана ранее у двух пациентов (армянского и итальянского происхождения) с синдромом периодических лихорадок [30]. Авторами проведены функциональные эксперименты на клеточных линиях, которые продемонстрировали, что вариант *p.Arg352Cys* является мутацией типа *gain-of-function* в отношении активации каспазы 1, что свидетельствует о причастности данной мутации к развитию *NLRP12*-ассоциированных периодических синдромов [30].

В опубликованном в 2016 г. исследовании рассматривается несколько иной механизм патогенеза этого заболевания. Авторы считают, что белок NLRP12, синтезируемый макрофагами/моноцитами и гранулоцитами, в норме является ингибитором воспалительного процесса, подавляя канонический и неканонический пути активации белка NF-κB, участвующего во многих сигнальных цепочках [30, 31]. Мутации в гене, приводящие к отсутствию белка или его низкой функциональной активности, вызывают снижение ингибирующей способности белка NLRP12 в отношении пути, связанного с эффектами провоспалительного белка NF-κB. Сниженная ингибирующая способность белка NLRP12 приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, особенно ИЛ1β, что обуславливает клинические проявления заболевания [24, 25]. При проведении функциональных тестов *in vitro* показано, что некоторые мутации (*p.R284X* и *2072+3insT*) снижают ингибирующую способность белка NLRP12 [25]. Вероятно, у пациентов могут быть задействованы в разной степени оба патогенетических механизма.

В международной базе данных Infefers существуют указания на наличие 34 выявленных мутаций в гене *NLRP12*, однако причинно значимыми следует считать лишь некоторые мутации, локализованные в интроне 3 и экзоне 3 данного гена [32]. В табл. 2 суммированы данные литературы о клинической картине и причинно значимых мутациях в гене *NLRP12*. Учитывая редкость данного заболевания, исследования корреляции генотипа и фенотипа практически отсутствуют. Однако при сравнении клинической картины у носителей разных мутаций обращает на себя внимание то, что носители мутации *p.Arg284X* имели более тяжелые проявления заболевания по сравнению с остальными пациентами: продолжительные эпизоды лихорадки (до 15 дней), развитие сенсоневраль-

Таблица 2. Сравнительная характеристика случаев *NLRP12*-ассоциированного периодического синдрома (данные литературы)

Источник	Мутация	Всего пациентов, n	Пациенты, имеющие симптом, n				повышение уровня СРБ				
			экзантема	лихорадка	потеря слуха	головная боль		артрит	миалгия	лимфаденопатия	
M. Shen и соавт., 2016 [33]	<i>F402L</i>	3	3	3	0	0	0	3	2	3	3
I. Jegu и соавт., 2008 [23]	<i>p.Arg284X</i>	3	0	3 (3–15 дней)	2	2	3	2	1	1	2
I. Jegu и соавт., 2011 [30]	<i>p.Arg352Cys</i>	2	1	2 (1–3 дня)	0	0	2	2	1	1	1
Наблюдение авторов	<i>p.Arg352Cys</i>	1	1	1 (1–3 дня)	0	0	1	1	1	1	1
S. Borghini и соавт., 2011 [24]	<i>p.D294E</i>	4	4	4	0	0	1	1	0	0	2
X. Xia и соавт., 2016 [25]	<i>p.Trp408X</i>	4	4	4 (<24 ч)	0	0	2	0	0	0	4
I. Jegu и соавт., 2011 [30]	<i>p.Val635ThrfsX12</i>	1	0	1 (7 дней)	0	0	1	0	1	0	1
M. Rusmini и соавт., 2016 [34]	<i>p.H304Y</i>	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

ной тугоухости и головной боли, что делало их больше похожими на больных с MWS, чем на пациентов с семейной холодовой крапивницей. У нашей больной имеются клинические черты аутовоспалительного синдрома, что проявляется лихорадкой и экзантемой (в дебюте заболевания). Следует отметить роль холодовой экспозиции: летом девочка всегда чувствует себя лучше, урежаются лихорадочные приступы. Однако в отличие от пациентов, описанных в литературе, у нее имеется более серьезная симптоматика: упорная средней тяжести анемия, абдоминальный синдром, задержка физического развития и высокая воспалительная активность, которая создает риск развития амилоидоза. Получен ответ на терапию канакинумабом, индекс AIADI=8, что соответствует клинической ремиссии, однако сохраняется лабораторная воспалительная активность. Выбор 4-недельного интервала между инъекциями канакинумаба обусловлен нарастанием уровня СРБ: отмечался прирост уровня СРБ к 21-му дню после первой инъекции по сравнению с уровнем, зафиксированным на 7-й день.

В большинстве случаев у пациентов с *NLRP12*-ассоциированным синдромом достаточно эффективны

НПВП и короткие курсы терапии глюкокортикоидами. В литературе мы встретили описание одного случая, когда ребенок с семейной холодовой крапивницей, не имевший мутации в гене *NLRP3*, получал терапию анакинрой для купирования приступов в холодное время года. У нашей пациентки заболевание сопровождалось задержкой физического развития, которое было устранено на фоне применения блокатора ИЛ1 β канакинумаба, что указывает на значимое влияние системного воспаления на организм ребенка.

Заключение. В одних случаях *NLRP12*-периодический синдром по клинической картине напоминает семейную холодовую крапивницу, при наличии определенных мутаций – MWS. В других случаях он имеет черты недифференцированного аутовоспалительного синдрома. Поиск мутаций в гене *NLRP12* следует проводить у пациентов с клинической картиной семейной холодовой крапивницы и синдрома MWS, не имеющих мутаций в гене *NLRP3*, а также во всех остальных случаях неклассического течения АВЗ.

Работа поддержана грантом РФФ 15–15–00079.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999 Apr 2;97(1):133-44.
- Gattorno M, Martini A. Beyond the NLRP3 inflammasome: autoinflammatory diseases reach adolescence. *Arthritis Rheum*. 2013 May;65(5):1137-47. doi: 10.1002/art.37882.
- Motta V, Soares F, Sun T, et al. NOD-like receptors: versatile cytosolic sentinels. *Physiol Rev*. 2015 Jan;95(1):149-78. doi: 10.1152/physrev.00009.2014.
- Dinarello CA, Ikejima T, Warner SJ, et al. Interleukin 1 induces interleukin 1. I. Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro. *J Immunol*. 1987 Sep 15;139(6):1902-10.
- Ozkurede VU, Franchi L. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Immunol*. 2012 Mar;167(3):382-90. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04535.x.
- Dinarello CA. Anti-inflammatory agents: present and future. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):935-50. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.043.
- Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1 β as the gatekeeper of inflammation. *Eur J Immunol*. 2011 May;41(5):1203-17. doi: 10.1002/eji.201141550.
- 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 Dec;46(12):3340-8.
- Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Oct;108(4):615-20.
- Agostini L, Martinon F, Burns K, et al. NALP3 forms an IL-1 β -processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells auto-inflammatory disorder. *Immunity*. 2004 Mar;20(3):319-25.
- Goldbach-Mansky R. Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Apr;13(2):123-31. doi: 10.1007/s11926-011-0165-y.
- Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, et al. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):607-12.
- Prieur AM, Griselli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation. *J Pediatr*. 1981 Jul;99(1):79-83.
- Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 β inhibition. *N Engl J Med*. 2006 Aug 10;355(6):581-92.
- Lepore L, Paloni G, Caorsi R, et al. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. *J Pediatr*. 2010 Aug;157(2):310-315.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.040. Epub 2010 May 15.
- Козлова АЛ, Мамзерова ЕС, Новичкова ГА, Щербина АЮ. Клинические проявления и терапия криоприн-ассоциированных периодических синдромов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2014;13(3):42-8. [Kozlova AL, Mamzerova ES, Novichkova GA, Shcherbina AYU. Clinical manifestations and therapy of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2014;13(3):42-8. (In Russ.)].
- Kitley JL, Lachmann HJ, Pinto A, et al. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology*. 2010 Apr 20;74(16):1267-70. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d9ed69.
- Milhavet F, Cuisset L, Hoffman HM, et al. The infervers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat*. 2008 Jun;29(6):803-8. doi: 10.1002/humu.20720.
- Jesus AA, Silva C, Segundo G, et al. Phenotype-genotype analysis of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): description of a rare non-exon 3 and a novel CIAS1 missense mutation. *J Clin Immunol*. 2008 Mar;28(2):134-8. Epub 2007 Dec 15.
- Jeru I, Marlin S, Le Borgne G, et al. Functional consequences of a germline mutation in the leucine-rich repeat domain of NLRP3 identified in an atypical autoinflammatory disorder. *Arthritis Rheum*. 2010 Apr;62(4):1176-85. doi: 10.1002/art.27326.
- Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 104 с. [Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. *Autovospalitel'nye zaboлевaniya i sindromy u detei* [Autoinflammatory diseases and syndromes in children]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 104 p.]
- Tanaka N, Izawa K, Saito MK, 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 Nov;63(11):3625-32. doi: 10.1002/art.30512.
23. Jeru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, et al. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Feb 5;105(5):1614-9. doi: 10.1073/pnas.0708616105. Epub 2008 Jan 29.
24. Borghini S, Tassi S, Chiesa S, et al. Clinical presentation and pathogenesis of cold-induced autoinflammatory disease in a family with recurrence of an NLRP12 mutation. *Arthritis Rheum.* 2011 Mar;63(3):830-9. doi: 10.1002/art.30170.
25. Xia X, Dai C, Zhu X, et al. Identification of a Novel NLRP12 Nonsense Mutation (Trp408X) in the Extremely Rare Disease FCAS by Exome Sequencing. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156981. doi: 10.1371/journal.pone.0156981. eCollection 2016.
26. Kitamura A, Sasaki Y, Abe T, et al. An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice. *J Exp Med.* 2014 Nov 17;211(12):2385-96. doi: 10.1084/jem.20141091. Epub 2014 Nov 10.
27. Tunca M, Ozdogan H. Molecular and genetic characteristics of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005 Feb;4(1):77-80.
28. Wang L, Manji GA, Grenier JM, et al. PYPAF7, a novel PYRIN-containing Apaf1-like protein that regulates activation of NF-kappa B and caspase-1-dependent cytokine processing. *J Biol Chem.* 2002 Aug 16;277(33):29874-80. Epub 2002 May 17.
29. Williams KL, Lich JD, Duncan JA, et al. The CATERPILLER protein monarch-1 is an antagonist of toll-like receptor-, tumor necrosis factor alpha-, and Mycobacterium tuberculosis-induced pro-inflammatory signals. *J Biol Chem.* 2005 Dec 2;280(48):39914-24. Epub 2005 Oct 3.
30. Jeru I, Le Borgne G, Cochet E, et al. Identification and functional consequences of a recurrent NLRP12 missense mutation in periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum.* 2011 May;63(5):1459-64. doi: 10.1002/art.30241.
31. Lich JD, Williams KL, Moore CB, et al. Monarch-1 suppresses non-canonical NF-kappaB activation and p52-dependent chemokine expression in monocytes. *J Immunol.* 2007 Feb 1;178(3):1256-60.
32. <http://www.fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/search.php?n=9>
33. Shen M, Tang L, Shi X, et al. NLRP12 autoinflammatory disease: a Chinese case series and literature review. *Clin Rheumatol.* 2016 Sep 16. [Epub ahead of print].
34. Rusmini M, Federici S, Caroli F, et al. Next-generation sequencing and its initial applications for molecular diagnosis of systemic auto-inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug;75(8):1550-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207701. Epub 2015 Sep 17.

Поступила 10.02.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.