

Результаты молекулярно-генетического скрининга мутаций генов *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK* у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом

Салугина С.О.¹, Каменец Е.А.², Федоров Е.С.¹, Захарова Е.Ю.², Каледа М.И.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) интенсивно изучаются. Большое значение для диагностики АВЗ имеет молекулярно-генетическое тестирование пациентов, поскольку основой развития АВЗ являются патологические мутации, обуславливающие нарушения в системе врожденного (антиген-неспецифического) иммунитета и развитие воспаления. Это касается и пациентов с системным ювенильным артритом (СЮА), который в последние годы отнесен к группе АВЗ ввиду большой схожести симптоматики. В связи с этим вполне обоснованным стало предположение, что у ряда пациентов под маской СЮА скрываются моногенные АВЗ. Известно более 25 генов, мутации в которых приводят к развитию АВЗ, наиболее распространенными и хорошо изученными являются гены *NLRP3*, *TNFRSF1A* и *MVK*. Эти гены вызывают развитие основных моногенных АВЗ: криопирин-ассоциированных периодических синдромов (*Cryopyrin-associated periodic syndromes*, *CAPS*), периодического синдрома, ассоциированного с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (*TNF-receptor-associated periodic syndrome*, *TRAPS*) и синдрома гипериммуноглобулинемии Д/дефицита мевалонат-киназы (*Hyper-immunoglobulinemia D-syndrome*, *HIDS*).

Цель исследования — с помощью молекулярно-генетического тестирования выявить пациентов с моногенными АВЗ среди больных с лихорадкой, артралгиями и другими проявлениями системного воспалительного ответа, в том числе среди пациентов с СЮА.

Пациенты и методы. В 2012–2016 гг. в рамках скринингового обследования 184 больным (94 женского, 90 мужского пола) было выполнено молекулярно-генетическое тестирование на мутации в генах *NLRP3*, *MVK* и *TNFRSF1A*. В исследование включено 117 пациентов с подозрением на АВЗ (1-я группа) и 67 больных СЮА (2-я группа). Критериями включения служили наличие периодической или персистирующей лихорадки, клинических проявлений системной воспалительной реакции (кожные высыпания, артралгии/артрит, лимфаденопатия, гепатолиенальный синдром, серозит и др.), острофазовых маркеров при исключении инфекционных, онкогематологических и аутоиммунных причин. Диагноз СЮА устанавливали на основании критериев ILAR (2001). Возраст больных варьировал от 6 мес до 60 лет ($M = 9,0$ лет [5; 15]), длительность заболевания — от 2 мес до 54 лет ($M = 3,0$ года [1,0; 8,5]). Для выявления семейной агрегации генетические тесты были выполнены также 18 родственникам пациентов с генетически подтвержденными АВЗ.

Молекулярно-генетический анализ осуществляли в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва.

Результаты. У 43 (23,4%) обследованных выявлены 15 вариантов патогенных мутаций в изучаемых генах: у 31 (16,8%) больного — в *NLRP3*, у 10 (5,4%) — в *TNFRSF1A* (в гетерозиготном состоянии) и у 2 (1,1%) — в *MVK* (в компаунд-гетерозиготном состоянии). В группе АВЗ мутации обнаружены у 31 (26,5%) пациента: у 24 (20,5%) — в *NLRP3*, у 1 (0,9%) — в *MVK*, у 6 (5,1%) — в *TNFRSF1A*. В группе СЮА мутации имелись у 12 (17,9%) больных: у 7 (10,4%) — в *NLRP3*, у 1 (1,5%) — в *MVK* и у 4 (5,9%) — в *TNFRSF1A*. Наиболее частыми мутациями в гене *NLRP3* были миссенс-замена с. 1049C>T (р. T350M), выявленная у 7 (25,9%) пациентов, а также мутация низкой пенетрантности с. 2113C>A (р. Q705K), обнаруженная у 13 (28,3%) пациентов. В результате обследования были установлены генетические диагнозы: *CAPS* — у 19 (10,3%) пациентов, *TRAPS* — у 9 (4,9%), *HIDS* — у 2 (1,1%). В 1-й группе: *CAPS* определен у 17 (14,5%) больных, из них у 15 имелся синдром Макла–Уэллса (*Muckle–Wells syndrome*, *MWS*) и у 2 — *CINCA/NOMID* (*Chronic infantile neurologic, cutaneous articular syndrome* — *CINCA*; *Neonatal onset multisystem inflammatory disorder* — *NOMID*); *TRAPS* — у 6 (5,1%), *HIDS* — у 1 (0,9%); во 2-й группе: *CAPS* (*MWS*) установлен у 2 (2,9%) больных, *TRAPS* — у 3 (4,5%), *HIDS* — у 1 (1,5%). Из 18 родственников больных у 11 выявлены мутации и у 7 диагностированы АВЗ (у 4 — *CAPS*, у 3 — *TRAPS*).

Выводы. Среди пациентов, имеющих воспалительный фенотип, в том числе проявления СЮА, почти четверть страдают моногенными АВЗ. Половине из них проведена терапия ингибитором интерлейкина 1 канакинумабом с выраженным положительным эффектом. Интерпретация диагностической значимости низкопенетрантных мутаций затруднена и требует индивидуального подхода. У негативных по мутациям пациентов диагноз АВЗ нужно устанавливать с большой осторожностью, при этом необходимы наличие клинико-лабораторных критериев заболевания, тщательная оценка данных анамнеза, особенно семейного. Решение о назначении таким больным дорогостоящей пожизненной таргетной терапии должно быть хорошо обоснованным.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания; системный ювенильный артрит; мутации генов *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK*; молекулярно-генетический скрининг; лечение; канакинумаб.

Контакты: Светлана Олеговна Салугина; pafon1@yandex.ru

Для ссылки: Салугина СО, Каменец ЕА, Федоров ЕС и др. Результаты молекулярно-генетического скрининга мутаций генов *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK* у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом. Современная ревматология. 2017;11(3):33–43.

Results of molecular genetic screening of mutations in the *NLRP3*, *TNFRSF1A*, and *MVK* genes in patients with autoinflammatory diseases and systemic juvenile arthritis

Salugina S.O.¹, Kamenets E.A.², Fedorov E.S.¹, Zakharova E.Yu.², Kaleda M.I.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Research Center of Medical Genetics, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552; ²1, Moskvorechye St., Moscow 115478

Autoinflammatory diseases (AIDs) are being intensively studied. Molecular genetic testing of patients is of great importance for the diagnosis of AIDs since the basis for its development is pathological mutations that cause innate (antigen-nonspecific) immunity system disorders and the development of inflammation. This also applies to patients with systemic juvenile arthritis (SJA) that has been recently assigned to a group of AIDs due to the great similarity of symptoms. In this connection, the assumption that monogenic AIDs mask SJA in a number of patients was well founded. More than 25 genes, mutations in which lead to AIDs, are known; the *NLRP3*, *TNFRSF1A*, and *MVK* genes are most common and well investigated. These genes cause major monogenic AIDs, such as cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS), TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS), and hyperimmunoglobulinemia D/deficit mevalonate kinase syndrome (HIDS).

Objective: to identify patients with monogenic AIDs among those with fever, arthralgias, and other manifestations of systemic inflammatory response, including among those with SJA, through molecular genetic testing.

Patients and methods. In 2012–2016, molecular genetic testing for mutations in the *NLRP3*, *MVK*, and *TNFRSF1A* genes was carried out within the framework of screening in 184 patients (94 women and 90 men). The investigation enrolled 117 patients with suspected AIDs (Group 1) and 67 patients with SJA (Group 2). The selection criteria were periodic or persistent fever, clinical manifestations of systemic inflammatory response (skin rashes, arthralgias/arthritis, lymphadenopathy, hepatolienal syndrome, serositis, etc.), acute-phase markers when excluding infectious, oncohematologic, and autoimmune causes. SJA was diagnosed based on the ILAR criteria (2001). The patients' age ranged from 6 months to 60 years (mean age, 9.0 years [5; 15]), disease duration, 2 months to 54 years (mean duration, 3.0 [1.0; 8.5]). To identify familial aggregation, genetic tests were also carried out in 18 relatives of the patients with genetically verified AIDs.

Molecular genetic analysis was performed in the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Research Center of Medical Genetics, Moscow.

Results. 15 variants of pathogenic mutations in the studied genes were identified in 43 (23.4%) patients: 31 (16.8%) patients with those in *NLRP3*, 10 (5.4%) in *TNFRSF1A* (in a heterozygous state), and 2 (1.1%) in *MVK* (in a compound heterozygous state). In the AID group, the mutations were detected in 31 (26.5%) patients: 24 (20.5%) in *NLRP3*, 1 (0.9%) in *MVK*, and 6 (5.1%) in *TNFRSF1A*. In the SJA group, the mutations were present in 12 (17.9%) patients: 7 (10.4%) in *NLRP3*, 1 (1.5%) in *MVK*, and 4 (5.9%) in *TNFRSF1A*. The most common mutations in the *NLRP3* gene were substitution-missense c. 1049C>T (p.T350M) in 7 (25.9%) patients and low-penetrance mutation c. 2113C>A (p.Q705K) in 13 (28.3%). Examinations established the genetic diagnoses of CAPS in 19 (10.3%) patients, TRAPS in 9 (4.9%), and HIDS in 2 (1.1%). In Group 1, CAPS was identified in 17 (14.5%) patients, of whom 15 had Muckle-Wells syndrome (MWS) and 2 had CINCA/NOMID (Chronic infantile neurologic, cutaneous articular syndrome (CINCA)/Neonatal onset multisystem inflammatory disorder (NOMID)); TRAPS and HIDS were present in 6 (5.1%) and 1 (0.9%) patients, respectively. In Group 2, there was CAPS (MWS) in 2 (2.9%) patients, TRAPS in 3 (4.5%), and HIDS in 1 (1.5%). Eleven of the 18 relatives of the patients were ascertained to have mutations and 7 were diagnosed as having AIDs (CAPS in 4, TRAPS in 3).

Conclusion. About one-quarter of the patients who have an inflammatory phenotype, including the manifestations of SJA, suffer from monogenic AIDs. Half of them received therapy with the interleukin-1 inhibitor canakinumab, which had a pronounced positive effect. Interpretation of the diagnostic value of low-penetrance mutations is hampered and requires an individual approach. The diagnosis of AIDs should be established in patients having no mutations with great caution, in this case, there is a need for clinical and laboratory criteria for the disease and a thorough assessment of the data of medical history of the patient, and his/her family in particular. The decision to assign these patients to receive lifetime expensive targeted therapy should be well justified.

Keywords: autoinflammatory diseases; systemic juvenile arthritis; mutations in the *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK* genes; molecular genetic screening; treatment; canakinumab.

Contact: Svetlana Olegovna Salugina; pafon1@yandex.ru

For reference: Salugina SO, Kamenets EA, Fedorov ES, et al. Results of molecular genetic screening of mutations in the *NLRP3*, *TNFRSF1A*, and *MVK* genes in patients with autoinflammatory diseases and systemic juvenile arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):33–43.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-3-33-43>

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) — относительно новая гетерогенная группа генетически детерминированных синдромов, характеризующихся гиперактивацией системы врожденного (антиген-неспецифического) иммунитета. В эпоху интенсивного изучения

АВЗ крайне важными представляются аспекты молекулярно-генетической диагностики, поскольку основой развития этих заболеваний являются генетические дефекты белков, задействованных в реализации иммунного ответа.

Известно более 25 генов, мутации в которых обуславливают возникновение АВЗ. Из них лучше всего изучены гены *NLRP3(CIAS1)*¹, *TNFRSF1A* и *MVK*, соответственно отвечающие за развитие наиболее распространенных моногенных АВЗ:

- криопирин-ассоциированных периодических синдромов (cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS), включая синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells syndrome, MWS, MIM 191900), семейную холодовую крапивницу (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS, MIM 120100) и CINCA/NOMID-синдром (Chronic infantile neurologic, cutaneous articular syndrome, CINCA; Neonatal onset multisystem inflammatory disorder, NOMID, MIM 607115);
- TNF-рецептор-ассоциированного синдрома (TNF-receptor-associated periodic syndrome, TRAPS, MIM 142680);
- синдрома гипериммуноглобулинемии D (Hyperimmunoglobulinemia D-syndrome, HIDS, MIM 260920).

Ген *NLRP3* (MIM 606416) локализован на длинном плече 1-й хромосомы (1q44) и содержит 9 экзонов. Белковый продукт криопирин (*CIA1*) состоит из 1036 аминокислотных остатков; молекула включает центральный нуклеотид-связывающий домен (NACHT/NOD-домен), за счет которого возможны агрегация и олигомеризация. Криопирин является внутриклеточным рецептором – представителем важнейшей разновидности молекул системы естественного иммунитета – паттерн-распознающих рецепторов, относящихся к семейству NLR (NOD-like receptor family). Протеины NLR способны в ответ на воздействие различных типов патогенных молекул и молекул, выделяющихся при тканевом повреждении (PAMP и DAMP), формировать специфические супрамолекулярные комплексы – инфламмосомы. NLRP3-инфламмосомы индуцируют воспаление посредством активации и секреции интерлейкина (ИЛ) 1 β и ИЛ18 [1]. NACHT-домену преимущественно соответствует третий, наиболее протяженный, экзон гена *NLRP3* (кодоны 136–718). Мутации в данном регионе приводят к усилению функциональной активности белка (gain-of-function mutations) – повышению вероятности олигомеризации и образования инфламмосом и, следовательно, гиперактивации иммунного ответа. Таким образом, одного мутантного аллеля достаточно для развития фенотипа CAPS, что объясняет доминантный тип наследования данной группы заболеваний. Однако следует отметить клиническую гетерогенность проявлений и неполную пенетрантность синдромов CAPS, которая определяется не только природой конкретного дефекта *NLRP3*, но и ассоциирована с полиморфизмами генов, таких как *CARD8*, кодирующих другие компоненты инфламмосомы [2, 3].

Ген *TNFRSF1A* (MIM 191190) локализован на коротком плече 12-й хромосомы (12p13), содержит 10 экзонов и кодирует мембранный белок – рецептор фактора некроза опухоли (ФНО) α 1-го типа. ФНО является мощным воспалительным цитокином системы врожденного иммунитета. Мутации при TRAPS-синдроме затрагивают экстрацеллюлярную часть рецептора ФНО1. Первый механизм патогенеза связан с дефектом шеддинга (сброса) рецепторов с поверхности клеточной мембраны. Растворимая фракция рецептора нейтрализует избыток ФНО α во внеклеточном пространстве, препятствуя взаимодействию с мембранным

рецептором и передаче провоспалительного сигнала в клетку [4, 5]. В то же время мутантный рецептор может оказаться не способен встраиваться в мембрану и накапливается в цитоплазме клетки системы естественного иммунитета (моноцита или макрофага), что в итоге приводит к запуску механизма воспаления [5]. Наблюдается фенотипически-генотипическая корреляция: тяжесть заболевания обусловлена положением генетического дефекта [5], тип наследования, как и при CAPS, – аутосомно-доминантный.

Ген *MVK* (MIM 251170) локализован на длинном плече 12-й хромосомы (12q24.11), состоит из 11 экзонов. Продукт – мевалонат-киназа, один из ферментов пути биосинтеза холестерина и изопреноидов. Его генетически обусловленная дисфункция влечет за собой развитие одной из двух нозологических форм: HIDS, для которого характерна неполная потеря функции, и более тяжелой мевалоновой ацидурии – недостаточности мевалонат-киназы (mevalonate kinase deficiency, MKD), при которой почти полностью отсутствует активность этого фермента и, таким образом, наблюдается сочетание АВЗ с метаболическим дефектом. Механизм развития заболевания неизвестен. Предполагается, что в результате дефицита мевалонат-киназы снижается изопренилирование (присоединение гидрофобных групп) в процессе посттрансляционных изменений ряда белков, что влияет, в частности, на апоптоз лимфоцитов и регуляцию воспаления. Основным медиатором воспаления при этом синдроме, по современным представлениям, является ИЛ1 β [5, 6]. Функция мутантного фермента выполняется нормальным аллелем, поэтому и MKD, и HIDS развиваются при условии гомозиготного или компаунд-гетерозиготного дефекта и наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Мутации в этих генах идентифицированы не так давно (в *MVK* – в 1998 г., в *TNFRSF1A* – в 1999 г., в *NLRP3* – в 2001 г.), на сегодняшний день они достаточно изучены и представлены в различных публикациях зарубежных авторов, занимающихся проблемой АВЗ [5, 7–10]. Однако своевременная диагностика даже уже хорошо известных АВЗ крайне затруднена, поскольку их симптоматика весьма разнообразна, включает лихорадку, кожные высыпания и множество других проявлений, требующих проведения тщательного дифференциально-диагностического поиска. В круг заболеваний, требующих верификации, включен и системный ювенильный артрит (СЮА), который в последние годы также рассматривается с позиций АВЗ [11]. Основанием для этого стало наличие общих клинико-лабораторных проявлений СЮА и ряда моногенных АВЗ, особенно CAPS, и вполне обоснованным явилось предположение, что у ряда пациентов под маской СЮА скрываются эти заболевания. Осуществлялись попытки выявления каких-либо мутаций у пациентов с СЮА, они представлены в отдельных зарубежных публикациях, а в России пока эксклюзивны [12–14]. Экспертами в области изучения АВЗ для их идентификации предложены алгоритмы диагностики, включающие клинические классификационные критерии, рекомендации по лечению [15–19]. Разработаны также диагностический счет для определения степени риска наличия АВЗ и показание для проведения молекулярно-генетического анализа [20]. Поскольку одних клинических данных для диагностики АВЗ не всегда достаточно, современные методы генетиче-

¹В настоящей статье вся номенклатура для мутаций гена *NLRP3* дана согласно референсным последовательностям NM_004895, NP_004886.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Все пациенты (n=184)	АВЗ (n=117)	СЮА (n=67)
Пол (женщины/мужчины)	94/90 (1:1)	1,2/1	1/1,2
Возраст (М), годы	9,0 (6 мес – 60 лет)	9,0 (6 мес – 60 лет)	9,0 (1–18)
Возраст дебюта (М), годы	3,5 (0–51)	2 (0–51)	3,5 (1–16)
Длительность заболевания (М), годы	3,0 (2 мес – 54 года)	3,0 (2 мес – 54 года)	3,0 (2 мес – 15,5 года)

Примечание. М – медиана.

Таблица 2. Результаты скрининга на мутации генов *NLRP3*, *MVK*, *TNFRSF1A*, n (%)

Группа обследованных	Число обследованных	у пациентов в группе	Наличие мутации		
			<i>NLRP3</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRSF1A</i>
АВЗ	117	31 (26,5)	24 (20,5)	1 (0,9)	6 (5,1)
СЮА	67	12 (17,9)	7 (10,4)	1 (1,5)	4 (5,9)
Всего	184	43 (23,4)	31 (16,8)	2 (1,1)	10 (5,4)
Родственники	18	11	6	–	5

ской диагностики существенно ускорили установление диагноза и назначение таргетной терапии. Таргетная терапия этих заболеваний включает препараты, обладающие ИЛ1-блокирующим эффектом. Среди ИЛ1-ингибиторов (анакинра, рилонацепт, канакинумаб) только канакинумаб (моноклональные антитела к ИЛ1β) зарегистрирован в России по показаниям CAPS, TRAPS, HIDS, FMF и СЮА, следовательно, может активно использоваться [5, 6, 17]. В последние годы эта эффективная терапия все шире применяется в клинической практике при лечении АВЗ. Однако назначение дорогостоящих препаратов сопряжено с определенными трудностями, зависит от государственного обеспечения, требует высокой степени точности и обоснованности диагноза. Поэтому молекулярно-генетический анализ представляется актуальным, особенно у пациентов с лихорадкой и другими признаками системного воспаления.

Цель настоящей работы – выявление с помощью молекулярно-генетического тестирования пациентов с моногенными АВЗ среди больных с лихорадкой и другими проявлениями системного воспалительного ответа, в том числе среди пациентов с СЮА.

Пациенты и методы. В 2012–2016 гг. в рамках скринингового обследования 184 больным (94 женского, 90 мужского пола) было выполнено молекулярно-генетическое тестирование на мутации в генах *NLRP3*, *MVK* и *TNFRSF1A*, ответственных за развитие наиболее распространенных моногенных АВЗ (CAPS, TRAPS, HIDS).

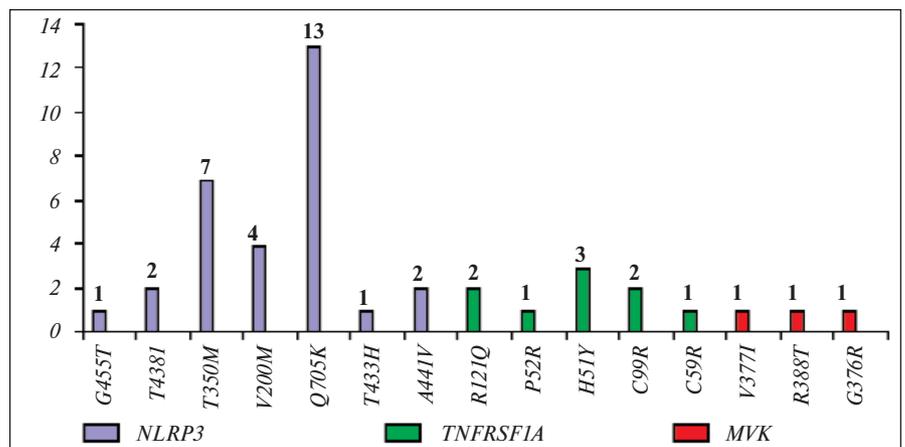
В исследование включено 117 пациентов с подозрением на АВЗ (1-я группа) и 67 больных СЮА (2-я группа). Критериями включения служили наличие периодической или персистирующей лихорадки, клинических проявлений системной воспалительной реакции (кожные высыпания, артралгии/артрит, лимфаденопа-

тия, гепатолиенальный синдром, серозит и др.), острофазовых маркеров при исключении инфекционных, онкогематологических и аутоиммунных причин. Диагноз СЮА устанавливали на основании критериев ILAR (2001) [21]. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Возраст больных варьировал от 6 мес до 60 лет (М – 9,0 лет [5; 15]), длительность заболевания – от 2 мес до 54 лет (М – 3,0 года [1,0; 8,5]). Для выявления семейной агрегации генетические тесты были выполнены также 18 родственникам пациентов с генетически подтвержденными АВЗ.

Родители всех детей и взрослые пациенты дали информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования.

Молекулярно-генетический анализ выполнялся в лаборатории ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва). Образцы ДНК экстрагировали из цельной крови. Кодировующую последовательность генов *NLRP3*, *TNFRSF1A* и *MVK* анализировали методом прямого автоматического секвенирования.

Результаты. У 43 (23,4%) обследованных выявлено 15 различных вариантов мутаций генов (табл. 2): 7 мутаций



Структура выявленных у пациентов мутаций в генах *NLRP3* (*CIAS1*), *TNFRSF1A*, *MVK*

Таблица 3. Клинико-демографическая характеристика 13 пациентов с мутацией/полиморфизмом Q705K

№ Пациент	Диагноз	Возраст, годы	Пол	Возраст дебюта	Лихорадка	Сыпь	Серозит	Поражение суставов	Острофазовые маркеры	ГК	МТ	ГИБП
1. Г.	СЮА	13	Женский	13 лет	+	+	+	+	+	+	+	-
2. Ю.	СЮА	14	Мужской	4 года	+	+	-	+	+	+	+	-
3. Д.	нАВЗ	1,5	Женский	1 год	+	+	-	-	+	-	-	-
4. Ч.	МWS	2,5	Мужской	1 мес	+	+	-	-	+	+	-	-
5. О.	СЮА	11	Мужской	4,5 года	+	+	+	+	+	+	+	+
6. В.	МWS	14	Мужской	С рождения	+	+	-	+	+	-	-	+
7. Л.	СЮА	3	Женский	2,5 года	+	+	+	+	+	+	+	+
8. Х.	нАВЗ	5,5	Мужской	5 лет	+	-	-	+	+	+	-	-
9. С.	МWS + РА	57	Женский	6 лет	+	-	-	+	-	+	-	-
10. Т.	МWS	17	Женский	9 мес	+	+	-	+	+	-	-	-
11. Т.	пЮА	8	Женский	7 лет	-	-	-	+	-	+	+	+
12. С.	СЮА	4	Мужской	1 год	+	+	-	+	+	+	+	+
13. С.	пЮА	16	Мужской	9 мес	-	+	-	+	+	+	+	+

Примечание. пЮА – полиарткулярный ювенильный артрит.

в *NLRP3* – у 31 (16,8%) пациента, 5 мутаций в *TNFRSF1A* в гетерозиготном состоянии – у 10 (5,4%) и 3 мутации в *MVK* в компаунд-гетерозиготном состоянии – у 2 (1,1%). В группе АВЗ мутации обнаружены у 31 (26,5%) больного: в *NLRP3* – у 24 (20,5%), в *MVK* – у 1 (0,9%), в *TNFRSF1A* – у 6 (5,1%). В группе СЮА мутации выявлены у 12 (17,9%) больных: в *NLRP3* – у 7 (10,4%), в *MVK* – у 1 (1,5%), в *TNFRSF1A* – у 4 (5,9%). Варианты мутаций представлены на рисунке. Все они описаны как патогенные в базе данных Infevers. Наиболее частой мутацией в гене *NLRP3* была миссенс-замена с. 1049C>T (р.Т350М). Из 18 родственников больных у 11 обнаружены мутации и у 7 установлены АВЗ (у 4 – CAPS, у 3 – TRAPS). Всего в нашей когорте зарегистрировано 6 семей с АВЗ (4 – с CAPS и 2 – с TRAPS).

У 13 (7,1%) пациентов выявлен полиморфизм с. 2113C>A (р.Q705K), что составило около четверти всех обнаруженных мутаций, у 4 в сочетании с другими патогенными мутациями (Val200Met – у 2, Т350М – у 2). Пациенты (6 женского, 7 мужского пола) были в возрасте от 1,5 до 57 лет (М – 12 лет [1,0; 8,5]). В табл. 3 представлена характеристика пациентов. Возраст дебюта заболевания колебался от 0 до 13 лет, его длительность – от 1 мес до 51 года. Клинико-лабораторные проявления включали лихорадку (у 11 пациентов), кожные высыпания (у 10), острофазовые маркеры (у большей части обследованных – у 11), серозит (у 3). Суставной синдром имелся у большинства пациентов (у 11), чаще в виде полиартрита, однако артрит в основном был нестойким, без деструкции и функциональных нарушений. У 2 больных наблюдались деструктивные изменения в суставах, обусловленные наличием достоверно установленного ювенильного артрита (ЮА). Замена с. 2113C>A рассматривается рядом исследователей как мутация низкой пенетрантности, или полиморфизм, ведущий к развитию CAPS при наличии гетерозиготных дефектов в других компонентах инфламмосомы [2, 3].

У 4 (8,7%) больных выявлена мутация с.598G>A (р.V200M; табл. 4). Все они имели эпизоды лихорадки, у 2 отмечались кожные высыпания, у 2 – артриты, у 3 – острофазовые маркеры, у 1 пациентки эпизоды лихорадки сопровождались выраженной головной болью, повышением СОЭ и уровня СРБ. У всех пациентов диагностирован CAPS (MWS). Одна больная 57 лет являлась третьим членом семьи с этим заболеванием, с детства она страдала тяжелым ревматоидным артритом (РА). Ни у одного из этих пациентов не было показаний для назначения терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), в том числе ИЛ1-ингибиторами.

В результате обследования в группе в целом были установлены следующие заболевания: CAPS – у 19 (10,3%) пациентов, TRAPS – у 9 (4,9%), HIDS – у 2 (1,1%). В 1-й группе: CAPS имелся у 17 (14,5%) пациентов (у 15 – MWS и у 2 – CINCA/NOMID), TRAPS – у 6 (5,1%), HIDS – у 1 (0,9%); во 2-й груп-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 4. Клинико-демографическая характеристика пациентов с MWS, имеющих низкочастотную мутацию V200M

№ Пациент	Возраст, годы	Пол	Возраст дебюта	Лихорадка	Сыпь	Поражение ЦНС	Поражение суставов	Острофазовые маркеры	ГК	МТ	ГИБП
1. Ч.	2,5	Мужской	1,5 мес	+	+	-	-	+	+	-	-
2. С.	57	Женский	51 год	+	-	+	+	-	+	-	-
3. Д.	10	Женский	9 лет	+	-	+	-	+	-	-	-
4. И.	12	Женский	11 лет	+	+	-	+	+	-	-	-

пе: CAPS (MWS) – у 2 (2,9%), TRAPS – у 3 (4,5%), HIDS – у 1 (1,5%; табл. 5). Выявление мутаций и диагностирование АВЗ позволило почти половине из них (46,7%) начать терапию ИЛ-1 ингибитором канакинумабом и кардинально изменить многолетнее течение заболевания, что наглядно демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Пациент К., 9 лет, поступил в НИИР им. В.А. Насоновой в сентябре 2015 г. с жалобами на повторяющиеся эпизоды фебрильной лихорадки с ознобом, сильной болью в животе и сыпью. Из анамнеза известно, что мальчик болел с 1,5 лет. Заболевание протекало в виде стереотипных рецидивов фебрильной лихорадки до 40,7 °С, которая быстро нарастала, сопровождалась потрясающим ознобом, значительной слабостью. За 2–3 дня до дебюта болезни появилась боль в животе, которая также нарастала до сильной и сохранялась в лихорадочном периоде. Во время атак отмечались эритематозно-папулезная сыпь с элементами в виде колец, иногда увеличение шейных лимфатических узлов, микрогематурия, всегда повышение острофазовых маркеров (СОЭ – до 50 мм/ч). Продолжительность эпизода – от 2 до 2,5 нед, интервал между эпизодами – от 1 до 2 мес. Вне обострений ребенок чувствовал себя здоровым. Длительно состояние трактовалось как хроническая бактериальная инфекция, транзиторный неуточненный иммунодефицит. Многочисленные повторные курсы антибиотикотерапии эффекта не дали. В 2011 г. заподозрена семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь). Выполнено молекулярно генетическое исследование гена MEFV (ген семейной средиземноморской лихорадки) – выявлены мутации R369S и R408Q, расположенные в 3-м экзоне. В течение 2 мес получал колхицин, но без особого эффекта. С апреля 2011 г. по май 2015 г. проводилась терапия плаквенилом и седалитом. Первоначально под влиянием терапии наблюдалось некоторое увеличение интервалов между атаками, однако впоследствии этот эффект был утрачен. В апреле 2015 г. обследован стационарно по месту жительства (в период атаки), в анализах крови: СОЭ – 52 мм/ч, Hb – 10^g/л, л. – 24,6·10⁹/л. Лабораторные тесты на малярию, хламидии, микоплазмы, иерсинии, бруцеллез, вирус простого герпеса, цитомегаловирус от-

рицательные. Трепанобиопсия костного мозга – данных в пользу онкогематологической патологии не получено.

Госпитализирован в НИИР им. В.А. Насоновой в межприступный период. Состояние удовлетворительное. Температура нормальная. Кожные покровы чистые, видимые слизистые чистые, розовые. Легкие и сердце без патологических особенностей. Лимфаденопатии нет. Частота сердечных сокращений – 69 в минуту, артериальное давление – 120/60 мм рт. ст. Печень и селезенка не увеличены. Все суставы внешне и функционально сохранены. Рост – 139 см, масса тела – 30,7 кг. Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови без патологии, СОЭ – 8 мм/ч, СРБ – 0,4 мг/л (норма – 0–5,0), ревматоидный фактор <9,5 МЕ/мл (норма – 0–15,0), антитела к двуспиральной ДНК – 0,1 ЕД/мл (норма – 0–20), антинуклеарный фактор на HEp2 отрицательный.

Молекулярно-генетическое исследование гена TNFRSF1A: методом прямого секвенирования проведен частичный анализ гена, исследованы экзоны 2, 3, 4. В экзоне 2 выявлена мутация c175C>T (pCys59Arg) в гетерозиготном состоянии. Данная мутация описана в Международной базе данных как патогенная (CM9911179). Молекулярно-генетическое исследование: частичный анализ гена NLRP3 (CIAS1) в областях, где описано наибольшее число мутаций, гена MVK (11-й экзон) – патогенных мутаций не выявлено. Диагноз TRAPS был подтвержден с высокой вероятностью.

Был уточнен семейный анамнез: у отца пациента с возраста 3 лет отмечались повторные эпизоды лихорадки, боль в животе, с 20 лет – рецидивирующие распространяющиеся красные болезненные высыпания на конечностях. У отца обнаружена и аналогичная мутация. В связи с наличием у пациента мутации гена TNFRSF1A, приводящей к замене цистеинового остатка в молекуле белка и создающей повышенный риск развития амилоидоза почек и хронической почечной недостаточности, прогноз заболевания без лечения крайне неблагоприятен. Также у пациента имелись 2 мутации в гене MEFV (ген семейной средиземноморской лихорадки, или периодической болезни), хотя клинические проявления соответствовали диагнозу TRAPS, но не периоди-

Таблица 5. Диагнозы, установленные у пациентов обследуемой группы, n (%)

Группа пациентов	Число пациентов	CAPS	HIDS	TRAPS	Итого
АВЗ	117	17 (14,5)	1 (0,9)	6 (5,1)	24 (20,5)
СЮА	67	2 (2,9)	1 (1,5)	3 (4,5)	6 (8,9)
Всего	184	19 (10,3)	2 (1,1)	9 (4,9)	30 (16,3)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 6. Полиморфизмы, выявленные у пациентов в гене *NLRP3*

Полиморфизмы NLRP3	Всего пациентов (n=184)	AB3 (n=117)	СЮА (n=67)	в общей выборке	Частота аллеля		
					у пациентов с AB3	у пациентов с СЮА	общепопуляционная (1000 Genomes)
rs7525979 (с.663C>T) в гетерозиготном состоянии	24 (13)	15 (12,8)	9 (13,4)				
rs7525979 (с.663C>T) в гомозиготном состоянии	2 (1,1)	2 (1,7)	–	0,076	0,081	0,067	0,099
rs3806268 (с.732G>A) в гетерозиготном состоянии	81 (44)	53 (45,3)	28 (41,8)				
rs3806268 (с.732G>A) в гомозиготном состоянии	35 (19)	19 (16,2)	16 (23,9)	0,410	0,389	0,448	0,387
rs4925543 (с.786G>A) в гетерозиготном состоянии	10 (5,4)	3 (2,6)	7 (10,4)				
rs4925543 (с.786G>A) в гомозиготном состоянии	4 (2,2)	1 (0,9)	3 (4,5)	0,049	0,021	0,097	0,080
rs34298354 (с.1308C>T) в гетерозиготном состоянии	41 (22,3)	26 (22,2)	15 (22,4)	0,111	0,111	0,112	0,066
rs35829419 (с.2113C>A) в гетерозиготном состоянии	13 (7,1)	8 (6,8)	5 (7,5)	0,035	0,034	0,037	0,022
rs41311573 (с.1026C>T) в гетерозиготном состоянии	1 (0,5)	–	1 (1,5)	0,003	–	0,007	0,002
rs148478875 (с.1237C>T) в гетерозиготном состоянии	2 (1,0)	1 (0,9)	1 (1,5)	0,005	0,004	0,007	0,004
rs141637807 (с.1407C>T) в гетерозиготном состоянии	1 (0,5)	–	1 (1,5)	0,003	–	0,007	0,0002

Примечание. В скобках – показатели в процентах.

ческой болезни. Тем не менее наличие мутаций в гене *MEFV* еще более увеличивает риск амилоидоза. В данной клинической ситуации самым эффективным методом лечения является применение ГИБП – ингибиторов ИЛ1. С учетом этого пациенту был назначен канакинумаб в дозе 100 мг подкожно каждые 8 нед. На фоне 2-летнего регулярного приема препарата прекратились приступы, состояние пациента остается удовлетворительным, лабораторной активности нет.

Из 141 пациента без мутации в генах у 45 было исключено АВЗ, у 26 диагностировано недифференцированное АВЗ (нАВЗ), у 55 подтвержден или впервые установлен диагноз СЮА. Еще у 15 (10,6%) больных верифицированы другие заболевания: синдром Шницлера (у 1), болезнь Бехчета (у 2), синдром Маршалла (PFAPA – periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenopathy syndrome; у 8), семейная средиземноморская лихорадка (Familial mediterranean fever, FMF) + ювенильный хронический артрит (у 1), синдром Блау (у 2), синдром SAVI (у 1). У 1 больной диагноз MWS сочетался с достоверно верифицированным РА с ювенильным началом. Следует отметить, что у 1 пациента с клинически несомненным диагнозом CAPS (CINCA/NOMID) не выявлено мутаций в генах. Назначение ИЛ1-ингибитора канакинумаба, который пациент получает более 3 лет, оказалось очень успешным.

У 140 (76,1%) больных определялись распространенные в нормальной популяции полиморфизмы в гене *NLRP3*: в 1-й группе – у 85 (72,6%) пациентов, во 2-й группе –

у 55 (82,1%). Спектр полиморфизмов представлен в табл. 6. Наиболее часто обнаруживались rs3806268 (с.732G>A) в гомо- и гетерозиготном состоянии (19 и 44% больных соответственно); rs34298354 (с.1308C>T) в гетерозиготном состоянии и rs7525979 (с.663C>T) в гетерозиготном состоянии (у 22,3 и 13% пациентов соответственно). Другие полиморфизмы наблюдались в единичных случаях. Достоверных различий в частоте выявления полиморфизмов у пациентов двух групп, а также в зависимости от наличия или отсутствия патогенных мутаций не выявлено.

Обсуждение. В настоящее время для ревматолога большой интерес представляет оценка механизмов развития АВЗ у детей и взрослых, поскольку эти заболевания являются хорошей моделью для изучения воспалительного процесса с четко установленной генетической основой. СЮА – один из ярких представителей воспалительных ревматических заболеваний у детей, имеющий наибольшее сходство с рядом АВЗ, в частности с CAPS. Признаки острой общевоспалительной реакции организма, такие как лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, серозит, возможность полиорганного поражения, повышение уровня острофазовых воспалительных параметров, а также отсутствие маркеров аутоиммунитета объединяют СЮА с АВЗ [22–25]. Хотя клиническая картина СЮА имеет большое сходство с таковой многих инфекционных состояний, это заболевание не ассоциируется с каким-либо патогеном. Кроме того, не выявляются аутоантитела и аутореактивные

клетки. Не найдено ассоциации также и с системой HLA-антигенов. СЮА — одно из самых тяжелых ревматических заболеваний у детей. Этот уникальный вариант ювенильного артрита отличается разнообразным течением и исходами — от благоприятного до крайне тяжелого и летального, в связи с чем его природа остается неясной [22, 24]. Диагноз СЮА, согласно современным критериям ILAR, требует наличия артрита и документированной лихорадки в течение как минимум 2 нед в сочетании с ≥ 1 из следующих признаков: типичная сыпь, генерализованная лимфаденопатия, увеличение печени или селезенки либо серозит [21]. Однако возможность присоединения суставного синдрома в отдаленные сроки или вообще его присутствие только в виде артралгий или доброкачественного транзиторного артрита выдвигают на первый план системные признаки болезни, что объединяет СЮА с АВЗ и создает определенные диагностические сложности для быстрой верификации диагноза.

Полициклическое течение СЮА без формирования хронического артрита также является диагностической и терапевтической проблемой. В последние годы у ревматологов вызывает затруднения и такое состояние, как синдром Висслера—Фанкони (СВФ) [26], хотя именно у этих больных высока вероятность наличия АВЗ. Некоторые авторы утверждают, что для диагностики СВФ достаточно четырех типичных признаков: полиморфная сыпь, возвратная высокая лихорадка, лейкоцитоз и артралгии [26, 27]. Но ведь все эти признаки могут быть проявлениями и СЮА, и АВЗ, в частности CAPS. Ввиду схожести симптомов у части пациентов с АВЗ ошибочно диагностируют СЮА. В некоторых случаях большую роль в диагностике играет наличие семейных случаев, что подчеркивает важность тщательного сбора анамнеза.

Таким образом, сходство клинико-лабораторной симптоматики СЮА и АВЗ, возможное развитие синдрома активации макрофагов, который по сути является аутовоспалительным состоянием, амилоидоза, практическое отсутствие аутоиммунных сдвигов, ведущая патогенетическая роль ИЛ1 и хороший ответ на применение его ингибиторов позволяют предполагать, что в основе этих заболеваний лежат аналогичные процессы, определяющие их единый патогенез. Генетического подтверждения эта идея пока не нашла. Тем не менее в ряде работ показано, например, что у больных СЮА, обнаруживались мутации в гене *MEFV*, ответственном за развитие семейной средиземноморской лихорадки (FMF) [12, 13]. Исследования мутаций в генах *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK* у больных СЮА пока единичны [12–14].

Мы попытались показать, что среди больных, имеющих лихорадку и признаки системного воспалительного ответа, могут быть пациенты с различными моногенными АВЗ. У 23,4% обследованных нами пациентов было выявлено 15 различных мутаций (см. табл. 2), наиболее часто в гене *NLRP3* (16,8%), что соответствует данным литературы [9]. Как уже указывалось, все эти мутации присутствуют в регистре Infervers и являются патогенными. Некоторыми авторами представлены сведения о наиболее частых мутациях, выявляемых в гене *NLRP3* у пациентов с CAPS [9, 28]. В нашем исследовании также наиболее частой мутацией была T350M (25,9%). Однако генетические варианты могут различаться в зависимости от этнической принадлежности пациента и региона проживания. По данным D.M. Rowczenio и соавт. [28], в специализированном центре Великобритании в гене *NLRP3* у 29% пациентов была обнаружена мутация R260W, а

у 24% — мутация V200M. В нашем исследовании данная мутация не выявлена, но определены другие мутации, которые, возможно, являются особенностью российской популяции. Мутация с.1322C>T (р.А441V), которая считается самой распространенной в семьях с CAPS, установлена в нашей работе у 3 членов одной семьи (мать и двое детей) с проявлениями MWS умеренной степени выраженности [9, 29]. В популяции, обследованной L. Cuisset и соавт. [9], она обнаружена у 9% пациентов.

Среди больных СЮА мутации выявлены у 12 (17,9%). Практически аналогичные данные были получены Е.И. Алексеевой и соавт. [14], которые у 14,4% пациентов с СЮА также обнаружили генетические мутации. Однако у наших больных АВЗ диагностированы лишь в 8,9% случаев (у 2 — CAPS, у 3 — TRAPS, у 1 — HIDS). Вопрос об установлении диагноза АВЗ на основании выявления мутаций остается открытым, особенно в случаях низкопенетрантных мутаций, оценка клинического значения которых вызывает споры среди специалистов [7, 9, 19, 20]. Известно, что среди 138 вариантов мутаций гена *NLRP3* только 110 считаются ассоциированными с CAPS, а 28 являются непатогенными и/или неуточненной значимости. К ним относится Q705K — низкопенетрантная мутация, или полиморфизм, которая выявляется у 3–6,5% здоровых лиц [3, 30–33].

У 13 (7,1%) из 184 обследованных выявлен полиморфизм Q705K. Как показано в табл. 3, возраст дебюта АВЗ у этих пациентов (6 женского, 7 мужского пола) колебался от нескольких месяцев до 13 лет, длительность заболевания — от 1 мес до 51 года. Все пациенты имели воспалительный фенотип: лихорадку (11), сыпь (10), острофазовые маркеры (11), серозит (3), суставной синдром (11; у большинства в виде нестойкого полиартрита без деструкции и функциональных нарушений).

Израильские авторы наблюдали 70 пациентов с диагнозом CAPS, 10 из которых имели мутацию Q705K [31]. Как и в обследованной нами группе, у части пациентов, кроме стандартных проявлений, наблюдались другие признаки (спленомегалия, перикардит, сенсорная невропатия, хроническое воспалительное заболевание суставов), не вполне характерные для классического течения этого заболевания. По данным авторов, лечение высокими дозами глюкокортикоидов (ГК), базисными противоревматическими препаратами (метотрексат — МТ, азатиоприн), колхицином было неэффективным. Терапия ингибиторами ФНО и ИЛ1 оказалась успешной. Большинство наших больных с данной мутацией (76,9%) получали ГК, 7 — МТ, 7 — ГИБП (тоцилизумаб — 4, канакинумаб — 2, абатацепт — 2, этанерцепт — 2). Ингибитор ИЛ1 канакинумаб был эффективен у больных с достоверно установленным CAPS.

M. Lidar и соавт. [31] рассматривали заболевание у своих пациентов как отражение гетерогенности CAPS. В нашем исследовании, несмотря на выявление данной мутации, CAPS диагностирован только у 4 больных. У них имелись еще и патогенные мутации в гене *NLRP3*: T350M и V200M, что позволило с большой уверенностью установить диагноз. 5 пациентов страдали СЮА, 2 — ЮА, именно у них развился деструктивный полиартрит, не связанный с АВЗ. У 2 пациентов диагностировано нАВЗ, так как ни подтвердить, ни исключить какое-либо АВЗ не представлялось возможным. У 1 из этих пациентов клиническая картина заболевания была представлена эпизодами лихорадки, гепатос-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

пленомегалии, рецидивирующим менингоэнцефалитом и высокой воспалительной активностью (СОЭ, СРБ, лейкоцитоз). Приводим это наблюдение.

Пациент X, блет, впервые был консультирован в инфекционном отделении ДКБ г. Москвы с подозрением на наличие АВЗ.

Заболел 15.10.2015 г., когда повысилась температура тела до фебрильных цифр без катаральных явлений и уровень СРБ до 116–143 мг/л, в общем анализе крови – лейкоцитоз $17 \cdot 10^9$ /л, увеличение СОЭ до 38 мм/ч. Диагноз: пиелонефрит; анализы мочи без патологии. Наблюдалась положительная динамика на фоне применения имипенема и ампициллин-содержащих антибиотиков.

С 05.12 – ухудшение состояния: вновь повысилась температура тела до фебрильных цифр, отмечались рвота, головная боль, боль в суставах. Госпитализирован в инфекционное отделение по месту жительства. В анализах крови: лейкоцитоз $31,9 \cdot 10^9$ /л, Нв – 10^9 г/л, СОЭ – 37 мм/ч, СРБ – 230 мгЕ/л; в анализе ликвора: цитоз – $3413 \cdot 10^6$ /мкл, нейтрофилы – 100%, глюкоза – 1,5 мМоль/л, лактат – 6,0 мМоль/л (норма – до 2,2 мМоль/л). Состояние расценено как гнойный менингит. Проведена антибактериальная и противогрибковая терапия с положительным эффектом.

В январе 2016 г. – резкое ухудшение состояния с повторными признаками менингита (лихорадка, положительные менингеальные знаки, рвота, боль в голеностопных суставах, увеличение печени и селезенки – печень выступает из-под края реберной дуги до 3 см, селезенка – до 1 см). При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга – картина многоочагового поражения белого вещества головного мозга и мозжечка, вероятно, воспалительного характера, воспаление оболочек мозга. Применение антибактериальной терапии не дало эффекта, сохранялись лихорадка, менингеальный синдром, общая слабость, в связи с чем с 16.01 начата терапия ГК парентерально 60 мг/сут. На фоне гормональной терапии нормализовались температура тела, СОЭ и уровень СРБ. При попытке отменить преднизолон – вновь подъем температуры тела до $38,5^\circ\text{C}$, головная боль, боль в ногах, менингеальные знаки, повышение уровня острофазовых маркеров. В феврале – марте 2016 г. отмечались эпизоды рецидивирующего менингита.

Госпитализирован в инфекционное отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой, где повторно были исключены инфекционные и другие причины заболевания, диагноз формулировался как рецидивирующий гнойный менингит неустановленной этиологии. В связи с подозрением на АВЗ был консультирован ревматологом, в круг дифференцируемых состояний включали менингит Молларе, моногенные АВЗ. Обследован на мутации в генах *NLRP3*, *TNFRSF1A* и *MVK*. В связи с положительным ответом на парентеральное применение ГК пациент переведен на пероральный прием преднизолона с постепенным снижением дозы. В гене *NLRP3* выявлена мутация/полиморфизм Q705K, и заболевание было расценено как аутовоспалительное, в частности как CAPS. Решено при повторных обострениях заболевания начать терапию ИЛ1-ингибиторами. В ноябре при последующем снижении дозы преднизолона до 10 мг/сут отмечены рецидив лихорадки, появление менингеальных знаков, повышение уровня СРБ.

В январе 2017 г. пациент госпитализирован в иммунологическое отделение ФНКЦ им. Д. Рогачева, вновь проведено подробное обследование, в том числе неврологическое (неоднократно выполнена МРТ головного мозга) для исключения инфекционной, онкологической, аутоиммунной патологии. МРТ

головного мозга от 16.01: признаков объемного и очагового поражения не выявлено. В связи с подозрением на наличие менингита Молларе проводилась терапия ацикловиrom, однако эффекта не получено. Морфологических признаков данного заболевания (клетки Молларе) не выявлено. Из-за невозможности исключить АВЗ принято решение о начале с 18.01 терапии ИЛ1-ингибитором анакинрой 100 мг/сут (4 мг/кг) с дальнейшим увеличением дозы до 200 мг/сут. Но и эта терапия не дала эффекта и 01.02 была прекращена. Использование ингибитора ФНО инфликсимаба также оказалось неэффективным.

11.02 – повторный эпизод менингита. На фоне фебрильной лихорадки наблюдались положительные менингеальные симптомы, светобоязнь, рвота, головная боль, судорожный синдром, кома (5–6 баллов). При цитологическом исследовании спинно-мозговой жидкости определялся цитоз до 3000 клеток. В анализах крови выявлен выраженный лейкоцитоз за счет нейтрофилов, уровень СРБ – до 137 мг/л. При МРТ обнаружены инфекционно-воспалительные изменения вещества головного мозга. На фоне комплексной симптоматической терапии, использования ампициллин-содержащего антибиотика сульсасина отмечена значительная положительная динамика с купированием всех проявлений. 22.03 зарегистрированы короткий эпизод лихорадки, повышение уровня СРБ до 84,5 мг/л. Через сутки на фоне терапии сульсасином вновь отмечено улучшение с нормализацией уровня СРБ. Продолжена терапия преднизолоном 3,75 мг/сут, ампициллином (уназин) 375 мг 3 раза в сутки.

Данное наблюдение отражает сложности диагностики и правильной интерпретации генетической находки. Казалось бы, сочетание обнаруженной даже низкопенетрантной мутации Q705K с воспалительными проявлениями может быть основанием для установления диагноза АВЗ. В пользу последнего свидетельствуют воспалительный характер повторяющихся атак при исключении инфекционных и других причин, острофазовые маркеры, ответ на терапию ГК, отсутствие эффекта ряда антибактериальных препаратов. Кроме того, имеются единичные работы, в которых описаны неврологические проявления, в том числе асептический менингит, у пациентов с полиморфизмом Q705K [2, 33]. T.V. Ting и соавт. [2] приводят три случая нетипичного течения CAPS с наличием неврологических симптомов, в которых была выявлена мутация Q705K, причем в одном из них эта мутация была единственной. Однако детальный анализ данных анамнеза у нашего пациента, позволивший выявить положительный ответ на определенную группу антибиотиков, нестойкий ответ на преднизолон, неэффективность терапии ГИБП, в том числе, что крайне важно, ИЛ1-ингибитором, могут являться контраргументами для установления диагноза CAPS. Возможно, имеющийся недифференцированный аутовоспалительный феномен, проявляющийся повторяющимися эпизодами менингита в сочетании с общевоспалительными симптомами, когда-нибудь получит свое наименование и займет место в ряду генетических заболеваний.

В нашем исследовании встретились пациенты, имеющие мутацию V200M. Согласно данным литературы, значение этой мутации также неясно. Описаны больные как с различными фенотипами CAPS, так и с неопределенными клиническими вариантами. D.M. Rowczenio и соавт. [28] из 830 обследованных, у подавляющего большинства из которых подозревалось АВЗ или имелись проявления CAPS у родственников, у 78 (9%) выявили различные варианты мутаций *NLRP3*, в том числе у 19 – мутацию V200M. Только у 5 боль-

ных определялся клинический симптомокомплекс CAPS, у 1 – синдром Шницлера, у 1 – синдром SAPHO, у 3 – в сочетании с мутациями в других генах (*MEFV*, *TNFRSF1*, *MVK*), у 3 – недифференцированный аутовоспалительный фенотип, у 7 – симптомы не определялись. Положительный ответ на ИЛ1-ингибиторы практически у всех пациентов с данной мутацией свидетельствует о том, что клиническая симптоматика у них была обусловлена именно ИЛ1-связанным воспалением.

Низкопенетрантная мутация в гене *TNFRSF1A* R92Q, о которой также упоминается в литературе как о мутации неясной значимости, в нашей когорте не наблюдалась [14, 20, 33]. Все другие выявленные мутации описаны в базе данных регистра Infervers как патогенные. Наиболее редкой находкой была мутация в гене *MVK*, ответственном за развитие HIDS, у пациентов как с подозрением на АВЗ, так и с СЮА (выявлено всего по 1 пациенту). Вероятно, это связано с особенностями контингента, попадающего на прием к ревматологу. Поскольку наиболее тяжелой формой недостаточности фермента мевалонат-киназы является мевалоновая ацидурия, которая чаще встречается в практике педиатра и иммунолога, больные с пограничными вариантами этой патологии консультируются именно у врачей этих специальностей.

У 1 пациента с достоверными клиническими признаками CAPS (CINCA/NOMID) не выявлено мутаций ни в одном из исследуемых генов ни в горячих точках, ни в последующем при полногеномном исследовании. Однако классические проявления болезни, очень хороший ответ на терапию ИЛ1-ингибитором канакинумабом позволили с уверенностью диагностировать это заболевание. Известно, что у пациентов с CINCA/NOMID частота выявления мутаций может составлять лишь 60% и высока вероятность наличия соматических мутаций [34].

Выводы. Таким образом, проведенное исследование, показало, что среди 184 пациентов, имеющих воспалительный фенотип, в том числе проявления СЮА, почти у четверти имелись мутации в генах, ответственных за развитие моногенных АВЗ (CAPS, TRAPS, HIDS), наиболее часто в генах *NLRP3* и *TNFRSF1A*. У 16,3% пациентов диагностированы АВЗ, чаще CAPS и TRAPS. Среди больных СЮА мутации выявлены у 17,9%, диагноз АВЗ установлен у 8,9% (также чаще CAPS и TRAPS). Данные находки свидетельствуют о том, что под маской типичных ревматических проявлений могут скрываться другие заболевания, в том числе АВЗ, требующие применения таргетной терапии. Половине пациентов была начата терапия ИЛ1-ингибитором, которая сопровождалась выраженным положительным эффектом. Не у всех пациентов, имеющих мутации, установлен диагноз АВЗ. Это касается низкопенетрантной мутации/полиморфизма Q705K, которая чаще всего определялась у наших больных, однако не всегда играла главную роль в развитии болезни. Интерпретация диагностической значимости низкопенетрантных мутаций затруднена и требует индивидуального подхода. В гене *NLRP3* у трети пациентов (76,1%) выявлялись и другие полиморфизмы, примерно с одинаковой частотой в двух группах. Эти полиморфизмы не имели какой-либо значимости, поэтому не могут приниматься во внимание при установлении диагноза. Не найдено мутаций в горячих точках у 141 больного, что не позволило во всех случаях окончательно верифицировать диагноз. У пациентов, не имеющих мутаций, диагноз АВЗ следует устанавливать с большой осторожностью, с учетом наличия клинико-лабораторных критериев заболевания, тщательного анализа данных анамнеза, особенно семейного. Решение о назначении таким больным дорогостоящей пожизненной таргетной терапии должно быть хорошо обоснованным.

ЛИТЕРАТУРА

- Абатуров АЕ, Волосовец АП, Юлеш ЕИ. Роль NOD-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Теоретическая медицина. 2013;(1):154-9. [Abaturov AE, Volosovets AP, Yulesh EI. The role of NOD-like receptors in recognition of pathogen-associated structures of pathogenic infectious agents and the development of inflammation. *Teoreticheskaya meditsina*. 2013;(1):154-9. (In Russ.)].
- Ting TV, Scalzi LV, Hashkes P. Nonclassical Neurologic features in cryopyrin-associated periodic syndromes. *Pediatr Neurol*. 2007 May;36(5):338-41.
- Verma D, Lerm M, Blomgran Julinder R, et al. Gene polymorphisms in the NALP3 inflammasome are associated with interleukin-1 production and severe inflammation. Relation to common inflammatory diseases? *Arthritis Rheum*. 2008 Mar;58(3):888-94. doi: 10.1002/art.23286.
- Барабанова ОВ, Коноплева ЕА, Продеус АП, Щербина АЮ. Периодические синдромы. Трудный пациент. 2007;(2): 46–52. [Barabanova OV, Konopleva EA, Prodeus AP, Shcherbina AYU. Periodic syndromes. *Tрудный пациент*. 2007;(2):46-52. (In Russ.)].
- Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;(13):55-64. [Gattorno M. Hereditary autoinflammatory diseases in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2014;(13):55-64. (In Russ.)].
- Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Аутовоспалительные синдромы: что необходимо знать ревматологу. Современная ревматология. 2012;6(2):49-59. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuz'mina NN. Autoinflammatory syndromes: What a rheumatologist should know. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(2):49-59. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2012-728
- De Pieri C, Vuch J, De Martino E, et al. Genetic profiling of autoinflammatory disorders in patients with periodic fever: a prospective study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Apr 10;13:11. doi: 10.1186/s12969-015-0006-z. eCollection 2015.
- Guisset L, Drenth JP, Berthelot JM, et al. Genetic Linkage of the Muckle-Wells Syndrome to Chromosome 1q44. *Am J Hum Genet*. 1999 Oct;65(4):1054-9.
- Cuisset L, Jeru I, Dumont B, et al. Mutations in the autoinflammatory periodic syndrome gene : epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):495-9. doi: 10.1136/ard.2010.138420. Epub 2010 Nov 24.
- Witsch-Baumgartner M, Touitou I. Clinical utility gene card for: Prototypic hereditary recurrent fever syndromes (monogenic autoinflammatory syndromes). *Eur J Hum Genet*. 2015 Aug;23(8). doi: 10.1038/ejhg.2014.257. Epub 2014 Nov 19.
- Takei S. Systemic JIA as an Autoinflammatory Disease Inflammation and regeneration 2011;31,1: 52-65.
- Ayaz NA, Ozen S, Bilginer Y et al. MEFV mutations in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jan;48(1):23-5. doi: 10.1093/rheumatology/ken409. Epub 2008 Nov 4.
- Abstracts of the 17th Pediatric Rheumatology European Society Congress. Valencia, Spain. September 9-12, 2010. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Mar-Apr; 29(2):367-464.
- Алексеева ЕИ, Савостьянов КВ, Слепцова ТВ и др. Клинические и молекуляр-

- но-генетические особенности аутовоспалительных синдромов у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(3):363-73. [Alekseeva EI, Savost'yanov KV, Sleptsova TV, et al. Clinical and molecular genetic characteristics of hereditary autoinflammatory syndromes in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2015;14(3):363-73. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v14i3/1372.
15. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Apr;28(2):263-76. doi: 10.1016/j.berh.2014.05.005.
16. Federici S, Sormani M, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):799-805. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206580. Epub 2015 Jan 30.
17. Ter Haar N, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendation for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546. Epub 2015 Jun 24.
18. Caso F, Rigante D, Vitale A, et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:513782. doi: 10.1155/2013/513782. Epub 2013 Oct 24.
19. Shinar Y, Obici L, Aksentjevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1599-605. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201271. Epub 2012 Jun 1.
20. Gattorno M, Sormani MP, Osualdo AD, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;58(6):1823-32. doi:10.1002/art.23474.
21. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390-2.
22. Barron K, Athreya B, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases in: Cassidy JT, editor. *Textbook of pediatric rheumatology*. 7th ed. Elsevier Saunders; 2015. P. 609-41.
23. 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 zabolevaniya i sindromy u detei* [Hereditary autoinflammatory diseases and syndromes in children]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 104 p.]
24. Prieur AM, Malleson PN, Kimura Y. Systemic arthritis. In: Szer LS, Kimura Y, Malleson PN, Southwood TR, editors. *Arthritis in children and adolescent*. Oxford University Press; 2006. P. 210-22.
25. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Oct;23(5):655-64. doi: 10.1016/j.berh.2009.08.003.
26. Салугина СО, Кузьмина НН. О так называемом первичном (идиопатическом) синдроме Висслера-Фанкони в практике педиатра-ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2005;43(6):73-8. [Salugina SO, Kuz'mina NN. About the so-called primary (idiopathic) syndrome Wissler-Fanconi in the practice of pediatric rheumatologist. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(6):73-8. (In Russ.)].
27. Fink-Puches R, Smolle J, Kerl H. Wissler's allergic subsepsis. *Hautarzt*. 1994 Feb;45(2):80-3.
28. Rowczenio DM, Trojer H, Russel T, et al. Clinical Characteristics in subjects with NLRP3 V198M diagnosed at a single UK Centre and a review of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2013 Feb 19;15(1):R30. doi: 10.1186/ar4171.
29. Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):2043-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204991. Epub 2014 Jul 18.
30. Sobolewska B, Angermair E, Deuter C, et al. NLRP3 A439V Mutation in a large family with cryopyrin-associated periodic syndrome: description of ophthalmologic symptoms in correlation with other organ symptoms. *J Rheumatol*. 2016 Jun;43(6):1101-6. doi: 10.3899/jrheum.150681. Epub 2016 May 1.
31. Lidar M, Livneh A, Zvi IB, et al. The clinical phenotype of Israeli patients with Q703K mutation in NLRP3 gene. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Oct 13;13(1):42. doi: 10.1186/s12969-015-0040-x.
32. Von Muhlen I, Gabay C, Finckh A, et al. NLRP3 Q703K and TNFRSF1A R92Q mutations in a patient with autoinflammatory disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Nov 10;13(1):47. doi: 10.1186/s12969-015-0046-4.
33. Schuh E, Lohse P, Ertl-Wagner B, et al. Expanding spectrum of neurologic manifestations in patients with NLRP3 low-penetrance mutations. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 May 14;2(4):e109. doi: 10.1212/NXI.0000000000000109. eCollection 2015 Aug.
34. 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.

Поступила 1.08.2017

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.