

С.О. Салугина, Е.С. Федоров

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И КУРАЦИИ ПАЦИЕНТОВ
С КРИОПИРИН-АССОЦИИРОВАННЫМИ ПЕРИОДИЧЕСКИМИ
СИНДРОМАМИ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Лаборатория ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, РФ



Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС) относятся к группе моногенных аутовоспалительных заболеваний (АВЗ), связаны с мутацией в гене *NLRP3*. Цель исследования: охарактеризовать клинико-лабораторные проявления, генетические особенности, варианты течения, эволюцию заболевания у пациентов с КАПС по данным ревматологического федерального центра, провести анализ терапии, ее эффективности и безопасности. В исследование включены 25 пациентов с КАПС (из них 17 детей, 8 взрослых, М/Ж – 11/14) в возрасте от 6 мес до 57 лет, длительностью заболевания от 1 мес до 44 лет. Лихорадка отмечалась у всех больных, кожные высыпания – у 92%, глазные симптомы – у 52%, нейросенсорная тугоухость – у 1/3 больных, артралгии/артриты – у 60%, неврологические нарушения – у 40%. У всех больных, кроме одного, выявлены мутации в гене *NLRP3*, все в гетерозиготном состоянии. 11 из 25 больных получали ингибитор ИЛ1 канакинумаб в течение 1–5 лет. Полный ответ на терапию получен у 9, частичный – у 2. Серьезных нежелательных явлений не отмечено. Несмотря на редкость, больные с КАПС встречаются в практике ревматолога. Окончательная диагностика и назначение терапии должны осуществляться с участием экспертов в области АВЗ.

Ключевые слова: криопирин-ассоциированные периодические синдромы, синдром Макл–Уэллса, CINCA/NOMID, лечение, ингибиторы интерлейкина 1, канакинумаб.

Цит.: С.О. Салугина, Е.С. Федоров. Опыт диагностики, лечения и курации пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами в ревматологической практике. *Педиатрия*. 2018; 97 (3): 103–109.

S.O. Salugina, E.S. Fedorov

EXPERIENCE OF DIAGNOSIS, TREATMENT AND MANAGEMENT
OF PATIENTS WITH CRYOPIRIN-ASSOCIATED PERIODIC
SYNDROMES IN RHEUMATOLOGICAL PRACTICE

Laboratory of Pediatric Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Cryopirin-associated periodic syndromes (CAPS) belong to the group of monogenic auto-inflammatory diseases (AID) and caused by a mutation in the *NLRP3* gene. Objective of the research – to characterize clinical and laboratory manifestations, genetic peculiarities, course variants, evolution of the disease in patients with CAPS according to data of the rheumatological federal center, to analyze the therapy, its effectiveness and safety. The study included 25 patients with CAPS (17 children, 8 adults, M/F – 11/14) aged from 6 months to 57 years, duration of the

Контактная информация:

Салугина Светлана Олеговна – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Адрес: Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А
Тел.: (499) 614-44-44, E-mail: pafon1@yandex.ru
Статья поступила 20.03.18, принята к печати 20.05.18.

Contact Information:

Salugina Svetlana Olegovna – MD., leading researcher associate of the Laboratory of Pediatric Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
Address: Russia, 115522, Moscow, Kashirskoye shosse, 34A
Tel.: (499) 614-44-44, E-mail: pafon1@yandex.ru
Received on Mar. 20, 2018, submitted for publication on May 20, 2018.

disease from 1 month to 44 years. Fever was noted in all patients, skin rashes in 92%, eye symptoms in 52%, sensorineural hearing loss in $1/3$ of patients, arthralgia/arthritis in 60%, neurological disorders in 40%. All patients except one had mutations in the *NLRP3* gene, all in a heterozygous state. 11 of 25 patients received an inhibitor of IL1 canakinumab for 1–5 years. 9 had complete response to therapy, 2 – partial response. No serious adverse effects were noted. Despite the rarity, there are patients with CAPS in rheumatologists practice. The final diagnosis and therapy choice should be performed by experts in AID.

Keywords: cryopyrin-associated periodic syndromes, Muckle–Wells syndrome, CINCA/NOMID, treatment, inhibitors of interleukin 1, canakinumab.

Quote: S.O. Salugina, E.S. Fedorov. Experience of diagnosis, treatment and management of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes in rheumatological practice. *Pediatrics*. 2018; 97 (3): 103–109.

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС)/cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) относятся к группе моногенных аутовоспалительных заболеваний (АВЗ), в настоящее время включают 3 синдрома, отличающиеся по тяжести и прогнозу: наиболее легкий семейный холодовой аутовоспалительный синдром/семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria – FCAS/FCU); средний по тяжести синдром Макл–Уэллса (Muckle–Wells Syndrome – MWS); наиболее тяжелый хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease – CINCA/NOMID) [1–4]. КАПС характеризуются периодически возникающей лихорадкой (без четких интервалов, иногда непрерывной), кожными высыпаниями по типу крапивницы или уртикарного васкулита, суставными и глазными проявлениями, развитием нейросенсорной тугоухости, неврологических нарушений (табл. 1). Формирование осложнений обусловлено мультиорганным поражением, а также развитием амилоидоза у 25–40% преимущественно почек. Последний связан с хроническим течением воспалительного процесса, проявлением которого в т.ч. является повышение уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, сывороточный амилоид-А/SAA). Отсутствуют маркеры активации аутоиммунитета – ревматоидный фактор (РФ), антинуклеарный фактор (АНФ), антицитруллинированные пептиды (АЦЦП) и др. Распространенность КАПС в зависимости от варианта, региона проживания варьирует, но в целом составляет 1–3:1 000 000 [3, 5, 6], что соответствует статусу орфанных заболеваний, не связана с этническими группами, во многом определяется уровнем знаний и диагностики, наличием специалистов, занимающихся проблемой АВЗ. Патогенез этих заболеваний, в основе которых лежат процессы аутовоспаления, напрямую связан с дефектом в системе врожденного (антиген-неспецифического) иммунитета, обусловленным мутациями в гене *NLRP3* и приводящим к запуску каскада воспалительных

реакций через образование супрамолекулярного белкового комплекса – криопириновой инфлам-масомы, участвующей в процессе перехода неактивной формы интерлейкина 1 (проИЛ1) в активную (ИЛ1 β). ИЛ1 β является основным медиатором воспаления и приводит к развитию системных воспалительных реакций [3, 7]. Путь передачи – аутосомно-доминантный. К настоящему времени согласно регистру Infervers в гене *NLRP3* идентифицировано более 200 различных типов мутаций (преимущественно в 3-м экзоне), наиболее часто из которых обнаруживаются R260W, T348M, V198M, A439V и др. [5, 8]. С типом мутаций нередко ассоциированы некоторые клинические проявления, тяжесть течения и прогноз, однако отличить варианты КАПС между собой не всегда возможно [8, 9].

Диагностика КАПС представляет определенные трудности и иногда растягивается по времени на десятки лет, поскольку часть характерных признаков появляется только по мере взросления пациента [3, 10]. Диагноз основывается в большей степени на клинической картине, однако генетическое подтверждение все-таки необходимо. Имеющиеся классификационные/диагностические критерии КАПС (табл. 2) были разработаны группой экспертов и представлены в литературе [11], но эффективность этих критериев вызывает сомнения у многих экспертов, поскольку они не являются диагностическими (не отработана их чувствительность и специфичность), не включают генетический аспект, что в современных условиях уже является неприемлемым. Процесс модификации и создания новых критериев уже идет. На основании зарубежных данных и собственного опыта нами были выделены основные необходимые признаки для диагностики КАПС: наличие ≥ 3 эпизодов лихорадки в течение года, кожных высыпаний, острофазовых показателей (СОЭ ≥ 30 мм/ч по Панченкову, вчСРБ ≥ 20 мг/л) плюс выявление мутации в гене *NLRP3*. Если мутация не обнаружена, то для диагностики дополнительно необходимо присутствие ≥ 1 из следующих признаков: нейросенсорная тугоухость, поражение ЦНС, суставов и глаз, характерные для КАПС [4]. J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт. совсем недавно валидированы и

опубликованы новые диагностические критерии КАПС [3]:

Обязательные критерии: повышение острофазовых маркеров плюс 2 из 6 типичных клинических признаков:

- уртикароподобная сыпь;
- связь воспалительных эпизодов с холодом или стрессом;
- нейросенсорная тугоухость;
- мышечно-скелетные симптомы (артралгии/артрит/миалгии);
- хронический асептический менингит;
- скелетные нарушения.

Лечение КАПС разработано и основывается уже на большом клиническом опыте, представленном в литературе [12]. Центральное место в лечении КАПС занимают генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) ингибиторы ИЛ1, применение которых является безальтернативным у данных пациентов [13, 14]. Из известных в мире ингибиторов ИЛ1, зарегистрированных по показаниям КАПС, таких как анакинра, рилонацепт, канакинумаб, только последний официально зарегистрирован не только в Европе и США, но и в России. Канакинумаб является полностью человеческим моноклональным антителом к ИЛ1 β . В стандартных ситуациях в зависимости от веса пациента препарат назначается в дозах 2–4 мг/кг подкожно 1 раз в 8 недель, при весе >40 кг – 150 мг каждые 8 недель [15, 16]. Препарат применяется пожизненно. Проведенные ранее контролируемые исследования по применению канакинумаба у пациентов с КАПС показали выраженный положительный ответ со стороны клинико-лабораторных проявлений заболевания у 97%, продемонстрировали влияние препарата на различные феноти-

пы болезни и необходимость увеличения дозы и сокращения интервалов между введениями у тяжелых больных с CINCA/NOMID [17–22]. Последние публикации отражают уже довольно большой опыт длительного наблюдения и лечения больших когорт пациентов [22, 23]. Не так много информации об использовании канакинумаба не в протокольных контролируемых исследованиях, а в реальной клинической практике у пациентов с разными фенотипами и в различных возрастных группах [23].

Целью нашего исследования было охарактеризовать клинико-лабораторные проявления, генетические особенности, варианты течения, эволюцию заболевания у пациентов с КАПС детского возраста и взрослых, провести анализ терапии, ее эффективности и безопасности по данным ревматологического федерального центра.

Материалы и методы исследования

За период 2007–2017 гг. в исследование были включены 25 пациентов с КАПС, диагноз которым был выставлен при амбулаторном посещении или во время госпитализации в стационар детского отделения федерального центра. Основаниями для постановки диагноза служили наличие повторяющихся эпизодов (не менее 3 за год) или персистирующей лихорадки, сыпи, повышение уровня острофазовых маркеров в сочетании с одним из следующих признаков: глазные проявления (конъюнктивит, кератит, увеит и др.), скелетно-мышечные нарушения (артралгии/артрит, миалгии), нейросенсорная тугоухость, неврологические проявления (головные боли, гидроцефальный синдром, асептический менингит, задержка психомоторного развития и др.).

Таблица 1

Основные характеристики КАПС

Показатели	FCAS/FCU Семейная холодовая крапивница	MWS Синдром Макл–Уэллса	CINCA/NOMID
Распространенность	1–9/1 000 000	1/1 000 000–1/360 000	<1/1 000 000
Ген	<i>NLRP3/CIAS1</i>	<i>NLRP3/CIAS1</i>	<i>NLRP3/CIAS1</i>
Путь передачи	АД	АД	АД
Клинические признаки	Сыпь, лихорадка и артралгии после воздействия холода, длительность эпизода 24 ч	Периодические или практически постоянные высыпания по типу крапивницы, нейросенсорная тугоухость, артралгии/артрит, конъюнктивит/увеит	Периодические или практически постоянные высыпания по типу крапивницы, нейросенсорная тугоухость, артралгии/артрит, конъюнктивит/увеит + Хронический асептический менингит, гидроцефалия, задержка умственного развития, гипертрофическая артропатия и костные деформации
Осложнения, прогноз	Амилоидоз – 3%	Амилоидоз – 20–40%	Амилоидоз – 25–40% Высокий риск гибели в молодом возрасте

АД – аутосомно-доминантный тип наследования.

Все больные были обследованы по стандартной, принятой в ревматологии схеме с оценкой клинических проявлений, лабораторных параметров с определением уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, ферритин), аутоантител (РФ, АНФ, АЦЦП), оценкой инструментальных данных. Всем больным было выполнено молекулярно-генетическое тестирование на мутации в гене *NLRP3* в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ, Москва. У пациентов была проведена оценка предшествующей терапии. 12 больным назначен ингибитор ИЛ1 канакинумаб путем подкожного введения каждые 8 недель в стандартных рекомендованных дозах: 150 мг у взрослых пациентов и детей с весом ≥ 40 кг, 2 мг/кг при весе < 40 кг, 4 мг/кг при весе от 7,5 до 15 кг. Полный ответ на терапию включал отсутствие клинико-лабораторных признаков заболевания. Частичный ответ заключался в наличии каких-либо проявлений и/или сохранении лабораторной активности.

Результаты

За 10 лет в исследование были включены 25 пациентов (из них 17 детей, 8 взрослых): MWS – 22 (М/Ж – 8/14); CINCA/NOMID – 3 (М/Ж – 3/0). Основные характеристики пациентов представлены в табл. 3. Длительность заболевания на момент постановки диагноза составила в среднем 9,6 лет и колебалась от 1 мес до 44 лет. У 14 из 17 заболевание манифестировало в возрасте до 1 года, причем у 11 (44%) из них первые симпто-

EUROFEVER – Клинические диагностические/классификационные критерии КАПС [11]

Наличие	Счет
Уртикарная сыпь	25
Нейросенсорная тугоухость	25
Конъюнктивит	10
Отсутствие	Счет
Экссудативный фарингит	25
Боль в животе	15
Число баллов (cut-off)	≥ 52

мы появились сразу после рождения. Лихорадка отмечалась у всех больных без четких интервалов и периодичности, у пациентов с CINCA/NOMID была постоянной, могла купироваться самостоятельно, плохо реагировала на жаропонижающие средства. Кожные высыпания присутствовали у большинства (92%), были разнообразными, однако чаще всего были представлены крапивницей или пятнисто-папулезными элементами, локализовались на любых участках тела, включая лицо, не сопровождалась зудом, иногда присутствовали на протяжении многих лет жизни, то появляясь, то исчезая. У половины отмечались глазные симптомы в виде конъюнктивитов, иногда переходящих увеитов, не оставляющих значительных последствий преимущественно у

Таблица 3

Основные характеристики пациентов с КАПС

Показатели	Общая группа (n=25)	Дети (n=17)	Взрослые (n=8)
Пол, муж:жен	11:14 (1:1,3)	10:7 (1,3:1)	1:7
Возраст дебюта, годы	3,2 (0–12)	3,9 (1 мес–12 лет)	8,5 (0–51)
До года, n (%)	14 (56)	9 (52,9)	5 (62,5)
С рождения, n (%)	11 (44)	8 (47,1)	3 (37,5)
Длительность заболевания, годы	9,6 (1 мес–44 года)	4,2 (1 мес–14 лет)	21 (6–44)
САПС фенотипы, n (%):			
MWS	22 (88)	15 (88,2)	7 (87,5)
CINCA/NOMID	3 (12)	2 (11,8)	1 (12,5)
Лихорадка, n (%)	25 (100)	17 (100)	8 (100)
Сыпь, n (%)	23 (92)	16 (94,1)	7 (87,5)
Поражение суставов, n (%)	15 (60)	7 (41,2)	8 (100)
Поражение глаз, n (%)	13 (52)	7 (41,2)	6 (75)
Нейросенсорная тугоухость, n (%)	8 (32)	3 (17,6)	5 (62,5)
Поражения ЖКТ, n (%)	3 (12)	2 (11,8)	1 (12,5)
Стоматит, n (%)	5 (20)	2 (11,8)	3 (37,5)
Поражения ЦНС, n (%)	10 (40)	7 (41,2)	3 (37,5)
<i>NLRP3</i> мутации, n (%)			
<i>T350M</i>	24 (96)	17 (100)	7 (87,5)
<i>V200M</i>	7 (28)	2 (11,8)	5 (62,5)
<i>Q705K</i>	4 (16)	3 (17,6)	1 (14,3)
Другие мутации, n (%)	13 (52)	11 (64,7)	2 (25)
Нет мутаций, n (%)	6 (24)	5 (29,4)	1 (14,3)
	1 (4)	0	1 (14,3)
Метотрексат	4 (16)	3 (17,6)	1 (14,3)
Глюкокортикоиды	9 (36)	6 (35,3)	3 (37,5)
ГИБП	14 (56)	8 (47,1)	6 (75)
Анакинра	3 (12)	3 (17,6)	0
Канакинумаб	11 (44)	6 (35,3)	6 (75)
Тоцилизумаб	1 (4)	1 (5,9)	0

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

больных MWS. У 2 пациентов из одной семьи развилась тяжелая кератопатия. У пациентов с CINCA/NOMID отмечались тяжелые панuveиты, атрофия зрительного нерва, приводящие к нарушению зрения. У $1/3$ больных была выявлена нейросенсорная тугоухость. У 60% отмечались суставные проявления в виде артралгий или нестойких артритов, что не приводило к формированию деструктивного процесса, деформаций, функциональных нарушений у больных MWS в отличие от больных CINCA/NOMID, у которых были артриты, у одного больного сформировались тяжелые деформации в виде сгибательных контрактур коленных суставов и нарушение опороспособности. Регистрировались также проявления со стороны ЦНС в виде головных болей, перенесенных в анамнезе менингитов, признаков гидроцефального синдрома, атрофических процессов в головном мозге, кистовидных образований, отставания в физическом и психическом развитии. У одной больной симптоматика заболевания на протяжении года складывалась из повторяющихся эпизодов лихорадки, сопровождавшихся головными болями и повышением уровня острофазовых маркеров. Диагноз был определен после проведения молекулярно-генетического анализа с выявлением мутации.

Проведенное молекулярно-генетическое исследование позволило всем, кроме одного больного CINCA/NOMID, выявить мутации в гене *NLRP3*, все в гетерозиготном состоянии (табл. 3). Мутации были выявлены преимущественно в 3-м экзоне, все описаны как патогенные в базе данных *Infervers*. Наиболее частой мутацией (29,2%) была миссенс-замена с. 1049C>T (р.Т350M). У 13 (54,2%) выявлен полиморфизм Q705K, который считается низкопенетрантной мутацией, выявляется у пациентов с фенотипом КАПС, однако его диагностическая роль неоднозначна. Нами были диагностированы 4 семейных случая MWS, причем в двух из них диагностический поиск у матерей растянулся на 33 и 44 года.

Лечение наших пациентов до окончательного установления диагноза на протяжении всего периода болезни представляло большие сложности и носило симптоматический характер. Практически все больные получали какие-либо антиревматические препараты, в т.ч. нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) (9), метотрексат (4) и другие базисные противовоспалительные препараты (БПВП), колхицин и др., которые не оказали должного эффекта. 14 (56%) больным назначались ГИБП, среди которых тоцилизумаб (1), анакинра (3), 11 пациентам из 25 был назначен канакинумаб (2 пациента переключены с анакинры), который они на момент оценки продолжали получать, длительность его применения составила 1–5 лет. Канакинумаб назначался в нашей клинике в стандартных дозах, вводился каждые 8 недель подкожно. Ни у одного



Рис. 1. Кожные проявления до (а) и на фоне лечения (б) канакинумабом у пациентов с MWS.



Рис. 2. Глазные проявления до (а) и на фоне лечения (б) канакинумабом у пациентки С. 44 лет с MWS.

пациента доза и интервалы между введениями не изменялись из-за недостаточной эффективности. На фоне лечения канакинумабом у всех пациентов в течение нескольких суток отмечено достоверное клиническое улучшение: нормализация самочувствия, существенное улучшение настроения, купирование лихорадки, исчезновение сыпи (рис. 1), уменьшение выраженности или купирование глазных симптомов (рис. 2), улучшение слуха, в т.ч. по данным аудиограммы, снижение уровня острофазовых маркеров. Только у 2 пациентов с CINCA/NOMID, переключенных с анакинры, несмотря на увеличение дозы и сокращение интервалов между введениями, проведенные в других лечебных учреждениях, эффект расценивался как недостаточный. У 9 больных положительный ответ сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. У пациентов, получавших ГК, их удалось полностью отменить, исчезли проявления имевшего место ранее медикаментозного синдрома Иценко–Кушинга. Переносимость терапии у всех пациентов была удовлетворительной, ни у одного из больных не было отмены по причине развития нежелательных явлений. Представленный ниже пример семейного случая КАПС у матери и сына демонстрирует трудности диагностики заболевания, особенно у матери, а также сложности с получением препарата, возникающие у взрослых пациентов.

Пациент И. 14 лет впервые поступил в НИИР 14-28.05.2015 для уточнения диагноза и определения тактики ведения. Из анамнеза известно, что мальчик болен с 2-месячного возраста, когда появились рецидивирующие макуло-эритематозные высыпания, с 1 года высыпания приобрели вид крапивницы. Обследован у аллерголога, «причинных аллергенов» не выявлено. В последующем стали отмечаться регулярные подъемы температуры тела до фебрильных цифр. С 2 лет – периодическое повышение уровня СРБ до 48 мг/л, лейкоцитоз до 22,1 тыс, снижение гемоглобина до 98 г/л. С этого же времени рецидивирующие боли в животе, с 3 лет боли в суставах (коленных,

голеностопных, мелких суставах кистей), периодические переходящие артриты. С 5 лет рецидивирующий афтозный стоматит, с 6 лет повторные конъюнктивиты. Высказано предположение о наличии АВЗ/КАПС. При поступлении и во время госпитализации сохранялись эпизоды лихорадки, макулезные высыпания, артралгии, СОЭ 28 мм/ч, СРБ 23,9 г/л, ферритин 40,5 мкг/л (норма 20–150 мкг/л), РФ, АНФ – отрицательные. При осмотре окулистом НИИГБ им. Гельмгольца: OU – краевая кератопатия, дистрофия роговицы, друзы дисков зрительного нерва. При осмотре ЛОР-врача выявлено снижение слуха, в дальнейшем при выполнении аудиографии диагностирована нейросенсорная тугоухость I степени. В гене *NLRP3* выявлена патогенная мутация Thr350Met (с.1049 C>T) в гетерозиготном состоянии.

Пациентка С. (мама пациента И.) 44 лет с детского возраста (со слов пациентки с рождения) предъявляла жалобы на частые эпизоды (иногда длительное время) кожных высыпаний по типу крапивницы на различных участках тела, иногда с зудом. С подросткового возраста стали отмечаться периодические подъемы температуры тела до фебрильных цифр, снижались самостоятельно, сопровождалась болями и припухлостью суставов (лучезапястных, коленных, локтевых, мелких суставов кистей, стоп). Первые эпизоды артритов стали отмечаться с 5-летнего возраста сначала редко, затем с 13 лет участились. С 21 года – рецидивирующие конъюнктивиты, требующие практически постоянного использования инстилляций стероидов. В детстве отмечались частые стоматиты. На момент осмотра существенными жалобами, кроме перечисленной симптоматики, были выраженная слабость, утомляемость, снижение работоспособности. На протяжении заболевания отмечался лейкоцитоз до 27 тыс, по поводу чего обследована гематологами, проводилась стерильная пункция для исключения онкогематологической патологии. Периодически повышение СОЭ до 50 мм/ч, СРБ 43,8 г/л, РФ отрицательный. При детальном обследовании окулистом в НИИГБ им. Гельмгольца: OU – дистрофия стромы роговицы. По данным аудиограммы – нейросенсорная тугоухость II степени. В гене *NLRP3* выявлена патогенная мутация Thr350Met (с.1049 C>T) в гетерозиготном состоянии (аналогичная выявленной у сына).

Таким образом, сыну и матери спустя 14 и 44 года от манифестации заболевания был диагностирован КАПС/синдром Макл–Уэллса. Обоим была назначена терапия канакинумабом, что привело к полному купированию всей клинической и лабораторной симптоматики, у матери – к существенному улучшению самочувствия, повышению работоспособности и физической активности. Мальчик продолжает получать терапию, а у матери в дальнейшем невозможность продолжения терапии в регионе в связи с большими проблемами обеспечения привели к реактивации всех симптомов заболевания.

Обсуждение

КАПС является редким генетически обусловленным заболеванием. Распространенность

его в России точно не установлена, однако такие пациенты имеются. Симптоматика, представленная у больных КАПС, связана с системным воспалением, напоминает ревматическую, поэтому именно ревматологам нередко приходится с ними заниматься. В нашей группе были пациенты разного возраста, кроме детей встретились и взрослые. Это были как родители наших больных, так и те пациенты, которые за период наблюдения стали взрослыми. Диагностика затруднена и опаздывает иногда на десятилетия. Связано это не только с отсутствием знаний, но также с тем, что полный симптомокомплекс болезни присутствует не всегда, формируется с течением времени и критерияльно диагноз поставить крайне сложно. Также течение болезни может быть атипичным, клиническая симптоматика не всегда соответствует той, что описана у большинства больных. Например, у наших пациентов нередко встречались стоматиты (20%), присутствовали боли в животе, являющиеся критерием исключения. Преходящие артриты чаще отмечались и больше доминировали у взрослых, чем у детей. У наших больных в более старшем возрасте выявлялись и диагностировались нарушения со стороны слухового аппарата (нейросенсорная тугоухость), что согласуется с данными литературы [24]. Генетический аспект отсутствует в критериях заболевания, тем не менее, является обязательным, на наш взгляд, поскольку именно выявление генетической мутации позволяет у большинства поставить окончательный диагноз. Однако, во-первых, в России молекулярно-генетическая диагностика доступна не всем, а, во-вторых, если уж исследование проведено, интерпретация полученных результатов не всегда является правильной, она должна осуществляться экспертами в области АВЗ. От точности и своевременности диагностики зависит эффективность назначения таргетной терапии и связанный с этим прогноз. Лечение КАПС разработано, оно является высокоэффективным, проводится пожизненно и пока крайне дорогостоящее. В связи с этим решение о терапии должно быть очень взвешенным, учитывать все возможные показания и противопоказания и также осуществляться в федеральном центре, где присутствуют эксперты в области АВЗ. Обеспечение жизненно необходимой терапией пациентов детского возраста с КАПС сегодня становится все более разрешимой задачей, однако для взрослых и выросших больных это практически недостижимо. Участие органов здравоохранения как регионального, так и федерального уровней в лекарственном обеспечении больных с КАПС крайне необходимо, оно поможет избежать формирования у них тяжелых жизнеугрожающих состояний, органических нарушений и сохранить их полноценное участие в жизни общества.

Таким образом, несмотря на редкость, больные с КАПС встречаются в практике ревматолога и врачей других специальностей. Интерпретация

клинико-лабораторных признаков, окончательная диагностика должны проводиться с учетом результатов генетического анализа. Принятие решения о диагнозе и назначении пожизненной крайне дорогостоящей терапии должно осуществляться в федеральном центре с участием экспертов в области АВЗ и возможностью длительного наблюдения. Одна из важных задач –

обеспечение пациентов жизненно-необходимой терапией по месту проживания пациентов и преемственность между детской и взрослой ревматологическими службами.

Финансирование и конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература

1. *Гамторно М.* Криопирин-ассоциированный периодический синдром (репринт). *Вопросы современной педиатрии.* 2014; 13 (2): 55–64.
2. *Caso F, Rigante D, Vitale A, Lucherini O, Costa L, Attenu M, Compagnone A, Caso P, Frediani B, Galeazzi M, Punzi L, Cantarini L.* Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *International Journal of Rheumatology.* 2013; Article ID513782: 15. DOI: 10.1155/2013/513782
3. *Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Goldbach-Mansky R, Lachmann HJ, Blank N, Hoffman HM, Weissbarth-Riedel E, Hugle B, Kallinich T, Gattorno M, Gul A, Haar N, Oswald M, Dedeoglu F, Cantarini L, Benseler S.* Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76: 942–947. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209686
4. *Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н.* Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с CAPS. *Современная ревматология.* 2016; 10; 2: 4–11. ISSN 1996-7012 doi:10.14412/1996-7012-2015-1-60-65.
5. *Cuisset L, Jeru I, Dumont B, Fabre A, Cochet E, Bozec J, Delpech V, Amselem S, Touitou I,* the French CAPS study group. Mutation in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 495–499.
6. *Aronson JK.* Rare diseases and orphan drugs. *Br. J. Clin. Pharm.* 2006; 61: 243–245.
7. *Shinkai K, McCalmont TH, Leslie KS.* Cryopyrin-associated periodic syndromes and autoinflammation. *Clin. Exp. Dermatol.* 2008; 33: 1–9.
8. *Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Kone-Paut I, Cantarini L, Woo P, Naselly A, Bader-Meunier B, Insalaco A, Al-Mayouf S, Ozen S, Hofer M, Frenkel J, Modesto C, Nikishina I, Schwarz T, Martino S, Meini A, Quartier P, Martini A, Ruperto N, Neven B, Gattorno M,* for PRINTO and Eurofever. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 2043–2049.
9. *Papa R, Doglio M, Lachmann HJ, Ozen S, Frenkel J, Simon A, Neven B, Kuemmerle-Deschner JB, Ozgocan H, Caorsi R, Federici S, Finetti M, Trachana M, Brunner J, Bezrodnik L, Gago MCP, Maggio MC, Tsitsami E, Suwairi W, Espada G, Shcherbina A, Aksu G, Ruperto Nicolino, Martini A, Ceccherini I, Gattorno M.* A web-based collection of genotype-phenotype associations in hereditary recurrent fevers from the Eurofever registry. *Orphanet. Journal of Rare Diseases.* 2017; 12: 167. doi: 10.1186/s13023-017-0720-3
10. *Toplak N, Frenkel J, Ozen S, Lachman H, Woo P, Kone-Paut I, Benedetti F, Neven B, Hofer M, Dolezalova P, Kuemmerle-Deschner JB, Touitou I, Hentgen V, Simon A, Girschick H, Rose C, Wouters C, Vesely R, Arostegui J, Stojanov S, Ozgocan H, Martini A, Ruperto Nicolino, Gattorno M.* An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71: 1177–1182.
11. *Federici S, Sormani M, Ozen S, Lachman H, Amaryan G, Woo P, Kone-Paut I, Dewarrat N, Cantarini L, Insalaco A, Uziel Y, Rigante D, Quartier P, Demirkaya E, Herlin T, Meini A, Fabio G, Kallinich T, Martino S, Butbul A, Olivieri A, Kuemmerle-Deschner JB, Neven B, Simon A, Ozdogan H, Touitou I, Frenkel J, Hofer M, Martini A, Ruperto Nicolino, Gattorno M,* for PRINTO and Eurofever Project. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 799–805.
12. *Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron K, Brogan P, Cantarini L, Galeotti C, Grateau G, Hentgen V, Hofer M, Kallinich T, Kone-Paut I, Lachman H, Ozdogan H, Ozen S, Russo R, Simon A, Uziel Y, Wouters C, Feldman B, Vastert S, Wulffraat N, Benseler S, Frenkel J, Gattorno M, Kuemmerle-Deschner JB.* Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 1636–1644.
13. *Federici S, Martini A, Gattorno M.* The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases. *Frontiers in Immunology.* 2013; 4: 351.
14. *Goldbach-Mansky R, Kastner DL.* Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implication for common illnesses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124: 1141–1151.
15. FDA Approval labels. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (accessed Jun 2015)
16. European public assessment reports. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp> (accessed Jun 2015)
17. *Lachmann H, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner GB, et al.* for the Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2416–2425.
18. *Kuemmerle-Deschner J, Haug I.* Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Ther. Adv. Musculoskel. Dis.* 2013; 5 (6): 315–319.
19. *Toker O, Hashkes PJ.* Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Biologics: Targets & Therapy.* 2010; 4: 131–138.
20. *Russo RAG, Melo-Gomes S, Lachmann HJ, Wynne K, Rajput K, Eleftheriou D, Edelsten C, Hawkins P, Brogan P.* Efficacy and safety of canakinumab therapy in paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: a single-centre, real-world experience. *Rheumatology.* 2014; 53: 665–670.
21. *Sibley CH, Chioato A, Felix S, Colin L, Chakraborty A, Plass N, Rodriguez-Smith J, Bzewer C, King K.* A 24-month open-label study of canakinumab in neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 1714–1719. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204877.
22. *Kuemmerle-Deschner JB, Hoffman H, Hawkins PN, Poll T, Walker UA, Speziale A, Tilson HH, Joubert Y.* FRI0492 Long-Term Safety and Efficacy of Canakinumab in Patients with Caps: Final Results from The Beta-Confident Registry. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2016; 75: 617.
23. *Kuemmerle-Deschner JB, Hofer F, Endres T, Kortus-Goetze B, Blank N, Weissbarth-Riedel E, Schuetz C, Kallinich T, Krause K, Rietschel C, Horneff G, Benseler S.* Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatology.* 2016; 55: 689–696. doi: 10.1093/rheumatology/kev416
24. *Kuemmerle-Deschner JB, Samba SD, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Marie I, Deschner N, Benseler S.* Challenges in diagnosing Muckle-Wells Syndrome: identifying two distinct phenotypes. *Arthritis Care & Research.* 2014; 66 (5): 765–772.