



## КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

## Криопирин-ассоциированный периодический синдром

Л.В. Козловская<sup>1</sup>, В.В. Рамеев<sup>1</sup>, П.И. Новиков<sup>1</sup>,  
А.И. Загребнева<sup>2,3</sup>, Д.И. Кузнеценко<sup>3</sup>, М.В. Богданова<sup>4</sup>, С.В. Моисеев<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,

<sup>2</sup>Кафедра общей терапии ФДПО, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

<sup>3</sup>Отделение ревматологии ГКБ №52 г. Москвы, <sup>4</sup>Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

В клиническом разборе обсуждаются 3 больных с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом (КАПС), который относится к группе аутовоспалительных болезней, характеризующихся рецидивирующими эпизодами лихорадки и местного воспаления (серозит, артрит, кожные высыпания). В основе развития трех фенотипов КАПС (семейная холодовая крапивница, синдром Макла-Уэллса и мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста, или хронический нейро-кожно-суставной синдром детей) лежат наследственные (аутосомно-доминантный тип наследования) или приобретенные *de novo* мутации гена *NLRP3*, которые сопровождаются неконтролируемой активацией инфламмосомы, повышением экспрессии интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$  и развитием клинической картины аутовоспалительного заболевания.

**Ключевые слова.** Аутовоспаление, криопирин-ассоциированный периодический синдром, блокаторы интерлейкина-1.

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (2), 82-89.

**Профессор Л.В. Козловская.** Криопирин-ассоциированный периодический синдром (КАПС; криопиринопатия) — это редкое наследственное заболевание, которое относится к группе аутовоспалительных болезней. Термин “аутовоспаление” был предложен в конце XX века D. Kastner и утвердился после работ M. McDermott и соавт., которые описали группу пациентов (7 семей) с TRAPS-синдромом (семейная периодическая лихорадка, ассоциированная с патологией рецептора к фактору некроза опухоли- $\alpha$ ) [1]. В отличие от аутоиммунного воспаления, в развитии аутовоспалительных болезней главную роль играют генетические

детерминированные реакции иммунитета и воспаления, а не антиген-индуцированные синтез антител или активация Т-лимфоцитов [2]. Для всех заболеваний этой группы характерны рецидивирующие эпизоды лихорадки и местного воспаления (серозит, артрит, кожные высыпания), которые возникают внезапно без видимой причины, продолжаются от нескольких часов до нескольких дней, а затем проходят. При обследовании у пациентов выявляют высокие лабораторные показатели активности воспаления при отсутствии аутоантител или признаков активации иммунных клеток. Для подтверждения диагноза проводят молекулярно-генетическое исследование, позволяющее выявить специфические мутации определенных генов. Аутовоспалительные заболевания включают в себя различные наследственные болезни, среди которых чаще всего встречается периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка), развивающаяся в результате мутаций гена *MEVF*. Однако аутовоспаление имеет значение в патогенезе и более распространенных заболеваний, таких как подагра [3]. Каковы современные представления о механизмах развития КАПС?

**Канд. мед. наук. В.В. Рамеев.** Криопиринопатии часто рассматривают как разные заболевания, хотя фактически КАПС — это одна нозологическая форма, проявляющаяся разными фенотипами, перекрещивающимися между собой: семейная холодовая крапивница, синдром Макла-Уэллса и мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (Neonatal Onset Multisystemic Inflammatory Disease — NOMID), или хронический нейро-кожно-суставной синдром детей (Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome — CINCA) [4]. В основе развития всех трех фенотипов КАПС лежат наследственные (аутосомно-доминантный тип наследования) или приобретен-

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5. Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней

## КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

ТАБЛИЦА 1. Фенотипы КАПС

	Семейная холодовая лихорадка	Синдром Макла-Уэллса	Синдром CINCA
Начало заболевания	Первый год жизни	Детский или подростковый возраст	Неонатальный период
Длительность приступов	<24 ч	Несколько часов	Хроническое течение с переменными обострениями
Поражение кожи	Крапивница под действием холода	Крапивница	Полиморфная уртикарная сыпь
Аудиограмма	Норма	Нейросенсорное снижение слуха	Нейросенсорная глухота
Поражение органа зрения	Конъюнктивит	Конъюнктивит	Отек диска и атрофия зрительного нерва, снижение зрения
Поражение суставов	Артралгии	Артралгии, неэрозивный полиартрит	Деформация крупных суставов
Системные проявления	Короткие эпизоды лихорадки и профузной потливости (под действием холода)	Лихорадка, сонливость	Рецидивирующая лихорадка, хронический асептический менингит
Дисморфизм лица	Нет	Нет	Гиперостоз лобных бугров, седловидный нос
Поздние осложнения	Выраженная слабость	Амилоидоз, глухота	Деформация костей и суставов, внутричерепная гипертензия, глухота, амилоидоз

ные *de novo* мутации гена *NLRP3* (или *CIAS1*), находящегося на хромосоме 1q44 [5]. Этот ген кодирует белок NALP3 (или криопирин), который относится к семейству внутриклеточных NOD-подобных рецепторов. Последние распознают молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением (DAMP; кристаллы мочевой кислоты, митохондриальная ДНК, S100 белки и др.) или патогенами (PAMP; липополисахариды, пептидогликаны, нуклеиновые кислоты бактерий) и инициирующие процесс воспаления. NLRP3 играет ключевую роль в развитии генетически детерминированного воспалительного ответа, так как при активации он способен связываться с другими белками с образованием крупного молекулярного комплекса – инфламмосомы (от англ. *inflammation* – воспаление) – в макрофагах и нейтрофилах [6]. Помимо NLRP3 в состав инфламмосомы входят вспомогательный белок ASC и прокаспазы-1, превращающаяся в активную каспазу-1. Последняя вызывает активацию и секрецию интерлейкинов (ИЛ)-1 $\beta$  и 18, которые являются мощными провоспалительными цитокинами. Образование инфламмосомы, инициирующей воспалительный ответ, – это нормальная реакция, обеспечивающая защиту от чужеродных микроорганизмов, прежде всего, бактерий. Однако мутации гена *NLRP3* сопровождаются неконтролируемой активацией инфламмосомы, повышением экспрессии ИЛ-1 $\beta$  и развитием клинической картины аутовоспалительного заболевания.

**Профессор Л.В. Козловская.** Механизмы развития аутовоспаления, которое опосредуется образованием инфламмосомы, сложные и до конца не изучены. Однако с практической точки зрения следует обратить внимание на два обстоятельства. Во-первых, причиной КАПС служат мутации гена *NLRP3*, выявление которых необходимо для подтверждения диагноза. Во-вторых, ключевой медиатор воспаления при КАПС – интерлейкин 1 $\beta$ , который сегодня можно блокировать с помощью генно-инженерных биологических препаратов. Каковы клинические проявления КАПС? В каких случаях следует подозревать это заболевание?

**Канд. мед. наук. В.В. Рамеев.** Исторически выделяли три криопиринопатии – семейную холодовую крапивницу, синдром Макла-Уэллса и мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID/CINCA) (табл. 1) [7]. КАПС начинается в детском или подростковом возрасте, нередко в первые месяцы после рождения. Семейная холодовая крапивница характеризуется развитием системного воспалительного ответа, проявляющегося лихорадкой, уртикарной сыпью, конъюнктивитом и артралгиями, в течение 12 ч после воздействия холода. Приступы продолжаются не более 24 ч. При синдроме Макла-Уэллса отмечаются сходные эпизоды лихорадки, сопровождающейся уртикарной сыпью, конъюнктивитом, артралгиями или артритом, однако специфические триггеры приступов отсутствуют. Кроме того, в отличие от семейной холодовой крапивницы, у пациентов развивается нейросенсорная тугоухость и нередко – АА-амилоидоз с преимущественным поражением почек [8]. Наиболее тяжелым течением отличается синдром NOMID/CINCA. Помимо сыпи, лихорадки, артралгий и потери слуха (более ранней, чем при синдроме Макла-Уэллса), при этом синдроме наблюдаются поражение центральной нервной системы (хронический асептический менингит, головная боль, нарушения когнитивной функции и интеллекта), прогрессирующее снижение зрения, деформация костей и суставов, задержка роста, укорочение ног и рук, дисморфизм лица. Необходимо подчеркнуть, что дифференциальная диагностика указанных фенотипов не имеет особого значения (и не всегда возможна), так как патогенез их и подходы к лечению одинаковы. Соответственно, в Европейском регистре Eurofever все пациенты с разными фенотипами КАПС (n=136) были объединены в одну группу (табл. 2) [9]. В этой когорте примерно у 40% больных отмечалось рецидивирующее течение заболевания, у 40% – хроническое, у 20% – хроническое с обострениями. Большинство приступов (48%) продолжались не более 24 ч, однако нередко (36%) наблюдались и более длительные приступы (более 3

**ТАБЛИЦА 2. Клинические проявления КАПС у 136 больных**

	n	%
Течение заболевания		
рецидивирующие	58	43
хроническое с обострениями	25	18
хроническое	53	39
Лихорадка	108	84
конституциональные симптомы*	95	70
Поражение кожи	132	97
крапивница	121	89
макулопапулярная сыпь	36	26
нет сыпи	4	3
Опорнодвигательный аппарат	117	86
миалгии	60	44
артралгии	107	79
артрит	47	36
тяжелое поражение†	6	4
Поражение нервной системы	55	40
головная боль по утрам	39	29
отек диска зрительного нерва	29	27
менингит	23	26
тяжелое поражение**	16	12
Поражение органа зрения	97	71
конъюнктивит	87	66
увейт	9	7
тяжелое поражение§	16	12
Снижение слуха/глухота	56	42
АА-амилоидоз	5	4

Примечание: \*лихорадка, утомляемость, недомогание, изменения настроения; † контрактура суставов, деформация костей, эрозии костей или остеолитизис; \*\* судороги, гидроцефалия, задержка умственного развития; § атрофия диска зрительного нерва, катаракта, глаукома или снижение остроты зрения

дней). Частота приступов была вариабельной. У значительной части пациентов (40%) она превышала 24 в год. Основным триггером приступов было воздействие холода (85%). Наиболее частые проявления включали в себя кожную сыпь (97%), прежде всего крапивницу (89%), лихорадку (84%) и другие конституциональные симптомы (утомляемость и т.п.), конъюнктивит (66%), артралгии и миалгии (86%), реже — артрит (36%). У 40% больных наблюдалось поражение нервной системы (головная боль, менингит, отек диска зрительного нерва, реже судороги, гидроцефалия или задержка умственного развития), у 42% — снижение слуха. Частота АА-амилоидоза составила 4%.

**Зав. отд. ревматологии П.И. Новиков.** КАПС — это наследственное заболевание, первые симптомы которого практически всегда появляются в детском возрасте. Например, в европейской когорте медиана возраста на момент начала заболевания составила 0,8 года, однако диагноз был установлен значительно позднее (медиана — 15 лет, интерквартильный размах 5-36), поэтому о возможных проявлениях КАПС должны быть осведомлены не только педиатры. Поражение мышц и суставов, лихорадка, рецидивирующие кожные высыпания в сочетании с лабораторными признаками воспаления обычно заставляют подозревать аутоиммунное заболевание, поэтому такие пациенты могут обращаться к ревматологам. Примером может служить следующее наблюдение.

Пациентка Т., 28 лет, находилась в ревматологическом отделении клиники им. Е.М. Тареева в январе 2016 года. В 2-летнем возрасте впервые появилась преходящая крапивница, которую расценили как аллергическую реакцию. Следующий эпизод крапивницы отмечен в возрасте 5 лет. С 7-летнего возраста прогрессирующая нейросенсорная тугоухость. С 8 лет наблюдается неврологом по поводу эпизодов сомнамбулизма и сногворения. При электроэнцефалографии определялись признаки умеренного повышения тонуса синхронизирующих структур и выраженная дизритмия/дезорганизация. При осмотре окулистом обнаружены застойные явления на глазном дне. В последующем наблюдались повторные эпизоды крапивницы, позднее появились боли и скованность в тазобедренных суставах по утрам, снижение остроты зрения, головные боли. Год назад 5-летний сын пациентки был обследован в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева в связи с жалобами на артралгии и рецидивирующую лихорадку. Диагностирован КАПС, подтвержденный молекулярно-генетическим тестированием (мутация *R260W* гена *NLRP3*). Такая же мутация выявлена у пациентки. При обследовании в клинике обращало на себя внимание увеличение СОЭ до 50 мм/ч и концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 22,6 мг/л. Диагностирован КАПС с поражением органа слуха (правосторонняя нейросенсорная тугоухость 4 степени, левосторонняя глухота), суставов (артралгии, артриты), кожи (крапивница), центральной нервной системы (головная боль, парасомния), органа зрения. Рекомендовано лечение канакинумабом.

Таким образом, у пациентки имелась типичная клиническая картина КАПС (синдрома Макла-Уэллса): начало заболевания в возрасте 2 лет, рецидивирующая крапивница, тяжелая нейросенсорная тугоухость, поражение крупных суставов, лабораторные признаки воспаления. Обращают на себя внимание быстрое развитие тугоухости в детском возрасте и признаки поражения центральной нервной системы и органа зрения, которые более характерны для синдрома NOMID/CINCA, что лишний раз подтверждает трудности разграничения различных фенотипов КАПС. У пациентки отсутствовали типичные приступы лихорадки, однако по данным Европейского регистра Eurofever температура тела не повышалась у 16% из 136 больных КАПС. К сожалению, диагноз был установлен только спустя 25 лет после появления первых симптомов, когда у сына пациентки была выявлена мутация гена *NLRP3*. Наличие сходных симптомов у родственников пациента — это один из ключей к диагностике наследственных заболеваний, включая КАПС, хотя в данном случае диагноз можно было бы заподозрить значительно раньше, когда у девочки с рецидивирующей крапивницей развилась прогрессирующая нейросенсорная тугоухость. Следует отметить, что отсутствие случаев КАПС в семье не исключает этот диагноз, так как мутации могут

появиться *de novo*.

**Профессор Л.В. Козловская.** При молекулярно-генетическом исследовании у пациентки была выявлена мутация *R260W*. Зависит ли клинический фенотип от типа мутации гена *NLRP3*.

**Зав. отд. ревматологии П.И. Новиков.** Тип мутаций гена *NLRP3* оказывает определенное влияние на клинические проявления и течение КАПС. Например, в европейской когорте мутация *R260W*, которая определялась у 26% пациентов, ассоциировалась с развитием симптомов под действием холода ( $p < 0,001$ ), наличием заболевания у родственников ( $p < 0,001$ ) и началом болезни в возрасте после 6 мес ( $p = 0,04$ ). При наличии другой распространенной мутации *T348M* (15% пациентов) заболевание чаще начиналось в возрасте до 6 мес ( $p = 0,01$ ), характеризовалось хроническим течением ( $p = 0,007$ ) и потерей слуха ( $p = 0,01$ ). Эти данные представляют интерес с научной точки зрения, однако предсказать течение болезни у ребенка (например, с целью определения целесообразности патогенетической терапии) на основании выявленной мутации бывает сложно. Интерпретация результатов молекулярно-генетического исследования может оказаться затруднительной, особенно у пациентов с мутациями *TNFRSF1A*, характеризующимися низкой пенетрантностью, или больных КАПС, у которых не удается выявить мутацию гена *NLRP3*. Недавно опубликованы рекомендации по генетической диагностике семейных периодических лихорадок, которыми целесообразно пользоваться в сложных случаях [10].

**Доцент А.И. Загребнева.** Поздняя диагностика редких наследственных заболеваний, особенно не сопровождающихся явными внешними признаками (как, например, при мукополисахаридозах), – это скорее правило, чем исключение. Мы недавно наблюдали пациентку, у которой диагноз КАПС был установлен через 45 лет после появления первых симптомов.

**Врач-ревматолог ГКБ №52 Д.И. Кузнеценко.** Пациентка И., 50 лет, была госпитализирована в ревматологическое отделение ГКБ №52 г. Москвы в марте 2014 г. с жалобами на общую слабость, эпизоды повышения температуры тела до 39°C, боли, припухлость и скованность (до 1 ч) в мелких суставах кистей и стоп, рецидивирующие зудящие высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, снижение слуха, головокружение. С 5-летнего возраста рецидивирующая крапивница. Позднее появились артралгии, а затем артриты с поражением мелких суставов стоп, эпизоды лихорадки с ознобами. В подростковом возрасте диагностирована нейросенсорная тугоухость (с 2013 г. пользуется слуховым аппаратом). На протяжении многих лет пациентка отмечала рецидивирующее течение заболевания с обострениями различной тяжести, проявляющимися крапивницей, полиартритом и лихорадкой. Неоднократно обследовалась в различных лечебных учреждениях. В анализах крови определялись увеличение СОЭ до 20–50 мм/ч, концентрации СРБ в 8–12 раз по сравнению с верхней границей нормы и лейкоцитоз

до 12–17 × 10<sup>9</sup>/л, однократно – антинуклеарный фактор и криоглобулины в низких титрах. Обсуждались диагнозы гельминтоза, реактивного артрита, токсоплазмоза, уртикарного васкулита, саркоидоза, системных заболеваний соединительной ткани. Проводилось лечение нестероидными противовоспалительными и антигистаминными препаратами, гидроксихлорохином без существенного эффекта. Положительный эффект отмечался только при кратковременном применении глюкокортикостероидов. При обследовании в нашем отделении выявлены лейкоцитоз 17,9 × 10<sup>9</sup>/л, увеличение СОЭ до 39 мм/ч, СРБ до 32 мг/л и IgA до 655 мг/дл (норма 210–290 мг/дл). Другие показатели крови, иммунологические показатели крови (антинуклеарный фактор, антитела к нативной ДНК, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, криоглобулины, антикардиолипиновые антитела, компоненты комплемента С3 и С4) в пределах референсных значений. При рентгенографии суставов данных в пользу деструктивного процесса нет. Заподозрен диагноз КАПС, который был подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании (мутация в экзоне 4 гена *NLRP3*).

Таким образом, у нашей пациентки диагноз КАПС был установлен только в возрасте 50 лет, хотя она неоднократно обследовалась в различных лечебных учреждениях. Причиной поздней диагностики была низкая осведомленность врачей об этом заболевании, так как у пациентки отмечалась классическая картина КАПС (синдрома Макла-Уэллса): начало заболевания в детском возрасте, типичные приступы лихорадки, сопровождавшейся артритом или артралгиями и крапивницей и возникавшей без видимых причин, прогрессирующее снижение слуха, лабораторные признаки воспаления при отсутствии маркеров аутоиммунных заболеваний.

**Профессор Л.В. Козловская.** Для купирования и профилактики приступов КАПС пациентка получала глюкокортикостероиды в низкой дозе. Какова роль препаратов этой группы в лечении заболевания?

**Доцент А.И. Загребнева.** Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикостероиды обладают противовоспалительными свойствами и могут уменьшать проявления КАПС, по крайней мере у некоторых пациентов. Соответственно, их можно назначать на короткий срок в качестве симптоматических средств. Тем не менее, каких-либо данных, подтверждающих эффективность этих препаратов в профилактике прогрессирования КАПС, нет. N. ter Naag и соавт. проанализировали результаты лечения препаратами различных групп у 96 больных КАПС [11]. НПВП и глюкокортикостероиды в большинстве случаев применяли по потребности. При этом определенный эффект был достигнут у 19 (79%) из 24 и 25 (69%) из 36 больных, соответственно. Недавно группой экспертов были опубликованы рекомендации по лечению аутовоспалительных заболеваний, включая КАПС [12]. В этих рекомендациях указано, что НПВП и глюкокортикостероиды могут применяться в течение

короткого срока с симптоматической целью, однако эти препараты не следует рассматривать как средства патогенетической терапии. Данных об эффективности и безопасности базисных противовоспалительных препаратов, таких как метотрексат, у больных КАПС нет. Соответственно, применять их не следует.

**Канд. мед. наук В.В. Рамеев.** Если КАПС осложнился вторичным АА-амилоидозом, то применение метотрексата оправдано до тех пор, пока не будут назначены современные блокаторы ИЛ-1. Кроме того, метотрексат предотвращает появление антител к генно-инженерным биологическим препаратам, что может служить основанием для его назначения в сочетании с моноклональными антителами к ИЛ-1.

**Профессор Л.В. Козловская.** Приведенные наблюдения свидетельствуют о том, что одной из основных проблем остается поздняя диагностика КАПС. У обеих пациенток диагноз был установлен только через 25 и 40 лет, соответственно, после появления крапивницы в детском возрасте. Чем угрожает длительное неконтролируемое воспаление, характерное для КАПС?

**Врач М.В. Богданова.** Одним из самых тяжелых осложнений КАПС является АА-амилоидоз, развитие которого связано с гиперпродукцией белков острой фазы воспаления, в том числе сывороточного амилоидного А-белка (SAA) [8]. Риск развития амилоидоза ассоциируется с циркуляцией амилоидогенных изоформ SAA-белка, а также с высокой сывороточной концентрацией SAA в условиях персистирующего воспаления. В отдельных сериях наблюдений частота АА-амилоидоза у больных КАПС достигала 10-25% [13,14], хотя она оказалась ниже (4%) в наиболее крупной когорте больных (n=136), включенных в регистр Eurofever [9]. Примером развития АА-амилоидоза у больной КАПС может служить следующее наблюдение.

Пациентка К., 31 года, с детского возраста периодически отмечала сухость и покраснение глаз. С 17 лет эпизоды повышения температуры тела до 37,4°C, снижение слуха. В возрасте 21 года диагностирована нейросенсорная тугоухость 2 степени. С этого же времени появились эпизоды распространенной уртикарной сыпи на верхней половине туловища, которая чаще возникала в холодное время года, головные боли, сопровождающиеся шумом в ушах, боли в правом тазобедренном суставе. При обследовании определялись антитела к кардиолипину и двуспиральной ДНК в небольшом титре, антинуклеарные антитела, в связи с чем обсуждался диагноз системной красной волчанки с развитием цереброваскулита. В возрасте 27 лет на 21-й неделе беременности выявлена внутриутробная задержка развития плода. СОЭ 52 мм/ч. Антитела к кардиолипину, ДНК и антинуклеарные антитела не обнаружены. На сроке 31 недели выполнено кесарево сечение, ребенок погиб на 8-е сутки. При гистологическом исследовании плаценты — признаки плацентарной недостаточности с множественными тромбозами и единичными некрозами, в связи с чем пациентке было рекомендовано исследование на полиморфизм генов

тромбофилии. При молекулярно-генетическом исследовании — гомозиготная мутация гена ингибитора активации плазминогена, а также гетерозиготные мутации генов фибриногена, тромбоцитарного рецептора фибриногена, метилентетрагидрофолатредуктазы, метионинсинтазы редуктазы, метионинсинтазы. Через год отметила появление болей в грудной клетке и одышку. При обследовании увеличение периферических узлов и печени, лабораторные признаки воспаления (СОЭ 52 мм/ч, СРБ 108 мг/л), протеинурия 1,2 г/л. При биопсии лимфатического узла выявлены неспецифические изменения. В июле 2009 года (в возрасте 28 лет) при пункционной биопсии почки в ГКБ №52 г. диагностирован АА-амилоидоз. Генез амилоидоза оставался неясным, в качестве возможных причин обсуждались паранеопластический синдром или системный васкулит. В марте 2010 года при позитронно-эмиссионной томографии очаги активного воспаления или опухоли не выявлены. Осенью 2010 года впервые госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева. Сочетание АА-амилоидоза с лихорадкой, снижением слуха, конъюнктивитом и крапивницей позволили заподозрить КАПС (синдром Макла-Уэллса). Следует также отметить, что у пациентки отмечались множественные стигмы дисэмбриогенеза — низкий рост, гиперостоз лобных бугров, открытое овальное окно, дополнительная хорда левого желудочка. В январе 2011 г. диагноз был подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании (миссенс-мутация 3 экзона гена *NLRP3* с заменой фенилаланина на лейцин в 311 положении аминокислотной последовательности белка). В апреле 2011 г. начато лечение антагонистом рецепторов ИЛ-1 (анакинра), на фоне которого впервые за многие годы исчезли симптомы конъюнктивита, кожные высыпания и артралгии, значительно уменьшилась слабость, нормализовались лабораторные показатели воспаления.

Таким образом, как и в предыдущих наблюдениях, у пациентки отмечались типичные проявления КАПС: крапивница, конъюнктивит, артралгии, повышение температуры тела, которые начались в подростковом возрасте. Особенностью данного случая является развитие АА-амилоидоза, проявлявшегося протеинурией и снижением функции почек и диагностированного примерно через 10 лет после появления других симптомов КАПС. Обращает на себя внимание наличие у пациентки множественных стигм дисэмбриогенеза, таких как низкий рост и гиперостоз лобных бугров, которые характерны для наиболее тяжелого фенотипа криопиринопатии — синдрома NOMID/CINCA. Персистирующее воспаление, типичное для этого фенотипа, несомненно, способствовало развитию АА-амилоидоза.

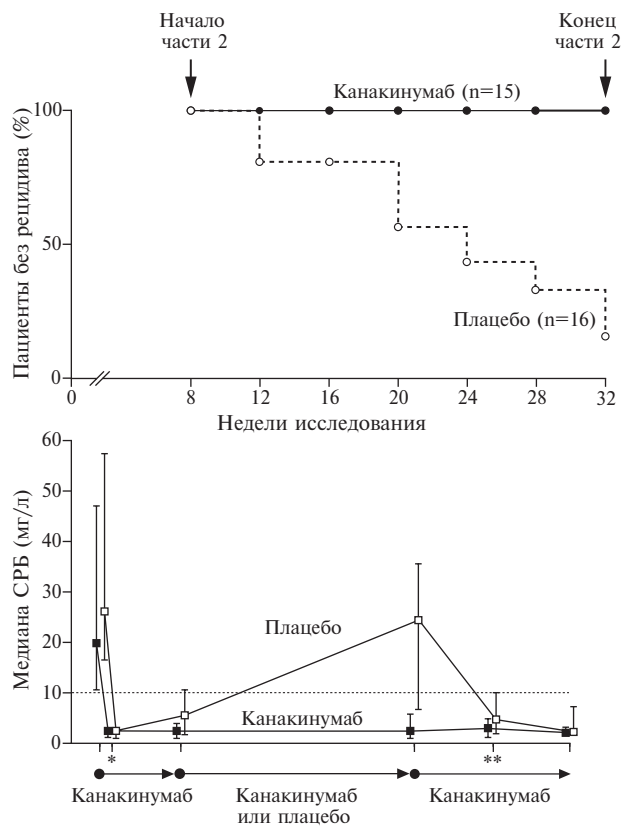
**Профессор Л.В. Козловская.** АА-амилоидоз, который в прошлом называли вторичным, развивается при любых хронических воспалительных заболеваниях (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, остеомиелит, бронхоэктатическая болезнь и др.), в том числе аутовоспалительных. Особенностью его является преимущественное поражение почек [15]. В последнее

время распространенность АА-амилоидоза значительно снизилась, в том числе при ревматоидном артрите, что отражает широкое применение базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов при этом заболевании. Для профилактики АА-амилоидоза у пациентов с КАПС важное значение имеет ранняя диагностика основного заболевания, так как подавление воспаления с помощью патогенетических средств может предотвратить развитие этого осложнения. Данное наблюдение демонстрирует эффективность блокатора ИЛ-1 в лечении КАПС. Какие препараты этой группы можно применять при КАПС?

**Профессор С.В. Моисеев.** В настоящее время в разных странах мира для лечения КАПС зарегистрированы три генно-инженерных биологических препарата, которые блокируют эффекты ИЛ-1 $\beta$ : анакинра (Кинерет), рилонацепт (Аркалист) и канакинумаб (Иларис). Анакинра — это рекомбинантный негликозилированный антагонист человеческого ИЛ-1 рецепторов, который блокирует активность цитокина путем конкурентного взаимодействия с рецепторами ИЛ-1 типа I. В Российской Федерации препарат не зарегистрирован. Эффективность анакинры в лечении различных фенотипов КАПС установлена в наблюдательных исследованиях [16-18]. В когортных исследованиях лечение анакинрой позволяло достичь полной ремиссии клинических симптомов и нормализации концентраций СРБ и SAA у 79% больных [19]. Основным недостатком препарата — необходимость в ежедневном подкожном введении.

Рилонацепт — это химерный белок, содержащий внеклеточные домены ИЛ-1 рецептора I типа и адаптерного белка, которые присоединены к молекуле человеческого IgG. Препарат блокирует взаимодействие ИЛ-1 $\beta$  с рецепторами. В Российской Федерации не зарегистрирован.

Канакинумаб (зарегистрирован в Российской Федерации под названием Иларис) — это человеческие моноклональные IgG1 антитела к ИЛ-1 $\beta$ , которые связываются с цитокином и блокируют его взаимодействие с рецепторами. В отличие от анакинры, канакинумаб обладает длительным периодом полувыведения (21-28 дней), что позволяет вводить его подкожно каждые 8 недель [20]. Рекомендуются стартовая доза у взрослых составляет 150 мг, при необходимости ее можно постепенно увеличить до 600 мг. Эффективность и безопасность канакинумаба изучались в двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании у 35 пациентов с КАПС (синдром Макла-Уэллса у 33 и синдром NOMID/CINCA у 2) [20]. 48-недельное исследование состояло из трех частей. Во время части 1 все пациенты получали канакинумаб в дозе 150 мг подкожно. Если в течение 15 дней после введения препарата наблюдался полный ответ (отсутствие активности или минимальная активность по оценке исследователя и концентрации СРБ и SAA <10 мг/л), который сохранялся через 8 недель, то пациента



**Рис. 1. Эффективность канакинумаба по сравнению с плацебо. \*1 неделя после начала части 1, \*\*8 неделя после начала части 3**

включали в часть 2, во время которой до недели 24 проводили лечение канакинумабом или плацебо каждые 8 недель. Во время части 3 все пациенты получали по крайней мере две дозы канакинумаба, который вводили после завершения части 2 или в случае развития рецидива. Полный ответ на одну инъекцию канакинумаба был достигнут у 34 (97%) из 35 пациентов. Во время двойной слепой части исследования ответ на лечение сохранялся у всех 15 больных, получавших канакинумаб, в то время как у 13 (81%) из 16 пациентов группы плацебо развивались обострения заболевания ( $p < 0,001$ ; рис. 1). В конце этой части исследования медианы концентраций СРБ и SAA нормализовались в группе канакинумаба и оставались повышенными в группе плацебо ( $p < 0,001$  и  $p = 0,002$ , соответственно). Переход с плацебо на канакинумаб во время части 3 исследования привел к быстрому уменьшению симптомов и снижению концентрации острофазных белков. К концу 48-недельного исследования ремиссия наблюдалась у 28 (90%) из 31 больного. Переносимость препарата была хорошей, хотя во время двойного слепого исследования частота предполагаемых инфекций в основной группе была выше, чем в контрольной.

Эффективность канакинумаба была подтверждена в 2-летнем открытом, многоцентровом исследовании у 166 детей и взрослых со всеми тремя фенотипами КАПС [21]. Полный ответ в течение первых 2 недель был достигнут у 85 (78%) из 109 пациентов, которые

впервые начали лечение канакинумабом, в то время как у остальных пациентов отмечался частичный ответ на терапию. Во время исследования рецидивы отсутствовали у 90% больных. У этих пациентов концентрации СРБ и SAA снизились в течение первых 8 недель после начала лечения и оставались нормальными до конца наблюдения. Эффективность препарата была в целом сопоставимой у пациентов с различными фенотипами КАПС. Следует отметить, что лечение канакинумабом ассоциировалось с нормализацией или стабилизацией аудиограмм и отсутствием прогрессирования нарушений зрения или амилоидоза почек (у 3 из 4 пациентов). Увеличение дозы канакинумаба или частоты инъекций потребовались у 24,1% больных, в основном детей и пациентов с более тяжелыми фенотипами КАПС. Основными нежелательными явлениями были инфекции, которые чаще всего были легкими или среднетяжелыми.

**Профессор Л.В. Козловская.** Высокую эффективность блокаторов ИЛ-1 $\beta$ , установленную в клинических исследованиях, можно было ожидать, учитывая роль этого медиатора в развитии основных проявлений КАПС. В каких случаях назначать эти препараты? Показана ли пожизненная терапия всем пациентам?

**Зав. отд. ревматологии П.И. Новиков.** Эффективность и безопасность канакинумаба и анакинры установлены у пациентов со всеми тремя фенотипами КАПС. Необходимость в патогенетической терапии не вызывает сомнения у пациентов с более тяжелыми фенотипами, т.е. синдромами Макла-Уэллса и NOMID/CINCA, так как в таких случаях применение блокаторов ИЛ-1 $\beta$  позволяет не только купировать симптомы и значительно улучшить качество жизни, но и может предупредить развитие или прогрессирование необратимых осложнений, в том числе АА-амилоидоза, путем подавления персистирующего воспаления. Соответственно, начинать лечение у таких больных следует сразу после установления диагноза. Патогенетическая терапия обоснована также у пациентов с более частыми эпизодами семейной холодовой крапивницы. Необходимо отметить, что оценить фенотип и течение КАПС у взрослых пациентов несложно. Например, во всех описанных случаях целесообразность терапии блокаторами ИЛ-1 $\beta$  была очевидной, учитывая наличие выраженных клинических проявлений и персистирующего воспаления, которое позволяло предсказать развитие или прогрессирование необратимого поражения внутренних органов. Для оценки эффективности аутовоспалительных заболеваний и необходимости в патогенетической терапии может быть использован специальный индекс (AIDAI), который был недавно валидирован у пациентов с различными наследственными заболеваниями, проявляющимися периодической лихорадкой [22].

**Профессор Л.В. Козловская.** Приведенные наблюдения свидетельствуют о том, что трудности диагностики КАПС чаще связаны не с объективными причинами, а с низкой осведомленностью врачей об этом заболевании. Ключевое значение для установления диагноза

имеют начало заболевания в детском или подростковом возрасте, типичные эпизоды лихорадки и уртикарной сыпи, снижение слуха, лабораторные признаки воспаления. Важность своевременной диагностики КАПС определяется тем, что сегодня стала возможной патогенетическая терапия этого заболевания, позволяющая улучшить качество жизни пациентов и предупредить или по крайней мере затормозить прогрессирование необратимого поражения внутренних органов. Аутовоспаление, лежащее в основе развития КАПС, играет роль и в патогенезе других более распространенных заболеваний, поэтому наследственные криопиринопатии могут служить моделью для разработки новых подходов к их лечению.

- McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97(1):133-44.
- Рамеев В.В., Козловская Л.В. Аутовоспалительные заболевания: общее понятие, механизмы развития, клиническая картина, подходы к лечению. *Нефрология* 2012;16(2):49-63.
- Henderson C, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: new insights into clinical aspects and pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(5):567-78.
- Neven B, Prieur AM, Quartier dit Maire P. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4(9):481-9.
- Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001;29:301-5.
- de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol* 2015;33:823-74.
- Koné-Paut I, Galeotti C. Current treatment recommendations and considerations for cryopyrin-associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(10):1083-92.
- Козловская Л.В., Рамеев В.В., Янушкевич Т.Н. АА-амилоидоз при синдроме Макла-Уэллса. *Терапевтический архив* 2002;6:62-7.
- Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J, Koné-Paut I, Cantarini L, Woo P, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis* 2015;74(11):2043-9.
- Shinar Y, Obici L, Aksentjevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1599-605.
- ter Haar NM, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013;72(5):678-85.
- ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2015;74(9):1636-44.
- Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:410-5.
- Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum* 2013;65:1116-21.
- Саркисова И.А., Рамеев В.В., Козловская Л.В. Ревматоидный артрит как основная причина развития АА-амилоидоза. *Клиническая геронтология* 2009;15(2):14-20.
- Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum* 2011;63:840-9.
- Kuemmerle-Deschner JB, Wittkowski H, Tyrrell PN, et al. Treatment of Muckle-Wells syndrome: Analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R64.
- Ross JB, Finlayson LA, Klotz PJ, et al. Use of anakinra (Kineret) in the treatment of familial cold autoinflammatory syndrome with a 16-month follow-up. *J Cutan Med Surg* 2008;12:8-16.
- Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013;72: 678-85.
- Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Eng J Med* 2009;360(23):2416-25.
- Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meunier B, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis* 2011;70(12):2095-102.
- Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J, et al.; EUROFEVER, EUROTRAPS and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) networks. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis* 2014;73(12):2168-73.

**Cryopyrin-associated periodic syndrome**

**L.V. Kozlovskaya, V.V. Rameev, P.I. Novikov,  
A.I. Zagrebneva, D.I. Kuznechenko,  
M.V. Bogdanova, S.V. Moiseev**

Clinical conference presents 3 cases of cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). CAPS includes three overlapping disorders: familial cold urticaria, Muckle-Wells syndrome, and neonatal onset multisystem inflammatory disorder (NOMID, also known as chronic infantile neurological cutaneous and

articular [CINCA] syndrome). These hereditary autoinflammatory disorders have been found to share a common genetic basis, pathogenesis and treatment and are therefore now considered a continuous clinical spectrum of a single entity. All cryopyrinopathies are caused by dominantly inherited or *de novo* mutations in the *NLRP3* gene. These mutations lead to increased activation of the inflammasome, secretion of interleukin-1 $\beta$  and development of systemic inflammation.

**Key words.** *Autoinflammation, cryopyrin-associated periodic syndrome, IL-1 inhibitors.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (2), 82-89.**