

## Диагностика в педиатрии

DOI: 10.15690/pf.v13i2.1555

Т.В. Слепцова<sup>1</sup>, Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, К.В. Савостьянов<sup>2</sup>, А.А. Пушков<sup>1, 2</sup>, Т.М. Бзарова<sup>1, 2</sup>, С.И. Валиева<sup>1</sup>, О.Л. Ломакина<sup>1</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>, К.Б. Исаева<sup>1</sup>, Е.Г. Чистякова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

# Опыт успешного лечения канакинумабом пациентки с NLRC4-ассоциированным аутовоспалительным синдромом с энтероколитом

### Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 15.04.2016 г., принята к печати: 26.04.2016 г.

Представлено наблюдение редкого NLRC4-ассоциированного аутовоспалительного синдрома с энтероколитом и семейной холодовой крапивницей. Диагноз подтвержден молекулярно-генетически: методом секвенирования нового поколения обнаружена ранее не описанная мутация c.928C>T в гетерозиготном состоянии в гене NLRC4. Применение моноклонального антитела к интерлейкину 1 $\beta$  канакинумаба уже через 1 нед лечения обеспечило полное купирование лихорадки, кожного и кишечного синдрома. В дальнейшем зафиксировано полное исчезновение признаков воспаления, повышение качества жизни больной, а также предотвращение развития жизнеугрожающих осложнений. Приведенный клинический пример демонстрирует высокую эффективность канакинумаба у больной с NLRC4-ассоциированным аутовоспалительным синдромом и свидетельствует о перспективности терапевтического применения блокатора интерлейкина 1 $\beta$  у таких пациентов. Нежелательных явлений на фоне терапии канакинумабом не зарегистрировано.

**Ключевые слова:** дети, аутовоспалительные синдромы, NLRC4, аутовоспалительный синдром с энтероколитом, канакинумаб, человеческое моноклональное антитело, интерлейкин 1 $\beta$ .

**(Для цитирования:** Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Ломакина О.Л., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г. Опыт успешного лечения канакинумабом пациентки с NLRC4-ассоциированным аутовоспалительным синдромом с энтероколитом. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (2): 143–148. doi: 10.15690/pf.v13i2.1555)

143

T.V. Sleptsova<sup>1</sup>, E.I. Alexeeva<sup>1, 2</sup>, K.V. Savost'yanov<sup>2</sup>, A.A. Pushkov<sup>1, 2</sup>, T.M. Bzarova<sup>1, 2</sup>, S.I. Valieva<sup>1</sup>, O.L. Lomakina<sup>1</sup>, R.V. Denisova<sup>1</sup>, K.B. Isaeva<sup>1</sup>, E.G. Chistyakova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Experience of the successful treatment with canakinumab of a patient with NLRC4-associated autoinflammatory syndrome with enterocolitis

The article shows the observation of rare NLRC4-associated autoinflammatory syndrome with enterocolitis and familial cold urticaria. Diagnosis is confirmed molecularly-genetically; previously not described mutation c.928C>T in the heterozygous state in NLRC4 gene is discovered by a method of the new generation sequencing. The use of a monoclonal antibody to the interleukin 1 $\beta$  canakinumab provided complete relief of fever and skin and intestinal symptoms in just 1 week of treatment. Later the signs of inflammation have disappeared completely; the patient's quality of life improved and life-threatening complications were prevented. The above example demonstrates the high clinical efficacy of canakinumab in the patient with NLRC4-associated autoinflammatory syndrome and suggests promising therapeutic use of interleukin 1 $\beta$  blockers in such patients. There were no adverse events during canakinumab therapy.

**Key words:** children, autoinflammatory syndromes, NLRC4, autoinflammatory syndrome with enterocolitis, canakinumab, human monoclonal antibody, interleukin-1 $\beta$ .

**(For citation:** Sleptsova T.V., Alexeeva E. I., Savost'yanov K. V., Pushkov A. A., Bzarova T. M., Valieva S. I., Lomakina O. L., Denisova R. V., Isaeva K. B., Chistyakova E. G. Experience of the successful treatment with canakinumab of a patient with NLRC4-associated autoinflammatory syndrome with enterocolitis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (2): 143–148. doi: 10.15690/pf.v13i2.1555)

## ВВЕДЕНИЕ

Аутовоспалительные синдромы — редкие моногенные наследуемые по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу генетические заболевания, для которых характерно наличие периодически возникающих лихорадочных состояний, сопровождающихся разнообразной системной симптоматикой, включая поражение суставов, кожи, кишечника, глаз [1].

Аутовоспалительные заболевания, связанные с мутациями в гене *NLRP3*, который кодирует белок криопирин, называют криопиринассоциированными периодическими синдромами (CAPS). Белок *NLRP3* является ключевым компонентом в активации клеток естественного (антигеннеспецифического) иммунитета через цитоплазматический мультипротеиновый комплекс, именуемый инфламмасомой и играющий важную роль в продукции основного провоспалительного цитокина — интерлейкина (IL)  $1\beta$  — и развитии системного воспаления [2].

Известно, что большинство описанных мутаций, приводящих к развитию CAPS, расположено внутри или в непосредственной близости от области, кодирующей NOD-домен *NLRP3*-инфламмасомы, который отвечает за процессы ее активации [3]. Эти мутации влияют на конформационную структуру элементов *NLRP3*-инфламмасомы, что в свою очередь приводит к ее неконтролируемой самоактивации и запуску каскада воспаления с высвобождением свободных IL 1 и 18. Большинство мутаций являются миссенс-мутациями и наследуются по аутосомно-доминантному типу [3].

Однако в исследованиях показано, что генетический анализ подтверждает лишь 30–40% клинически установленных диагнозов [3]. Кроме того, установлено, что мутации, затрагивающие синтез других белков — *NLR4* и *NLRP1*, могут приводить к развитию тяжелых аутовоспалительных синдромов [4, 5]. Так, 2 ранее не известных аутовоспалительных синдрома, характеризующихся периодической лихорадкой и другими системными проявлениями, связаны с мутациями в гене *NLR4* [4, 5].

В приведенном ниже клиническом наблюдении описан опыт диагностики и лечения редкого аутовоспалительного синдрома — *NLR4*-ассоциированного энтероколита и семейной холодовой крапивницы.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка Ж., возраст 4 года, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей (Москва) в течение 1,5 лет. Из анамнеза известно, что девочка от 1-й беременности, протекавшей физиологически; от срочных родов на 36-й нед путем кесарева сечения. Вес ребенка при рождении составил 2650 г, длина тела 51 см, оценка по шкале Apgar — 6/7 баллов. Девочка начала держать голову в 5 мес, сидеть — в 11 мес, ходить — в 1 год 2 мес. Раннее физическое развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проводились согласно Национальному календарю. Наследственный анамнез ребенка отягощен: мать и бабушка по материнской линии наблюдаются с диагнозом «Системная красная волчанка» (в настоящее время им проводится молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций, приводящих к развитию TRAPS-синдрома, семейной средиземноморской лихорадки, CAPS), у отца — дерматит.

У матери девочки с 6 лет наблюдаются лимфаденит, отеки лица, протеинурия до 0,33 г/л (норма до 0,14); с 14 лет — артралгии, повышение артериального давления до 170/110 мм рт. ст., эритематозная сыпь на лице;

развилась атрофия дисков зрительных нервов. Лечилась гидроксихлорохином, глюкокортикостероидами *per os* — без существенного положительного эффекта. У бабушки со стороны матери в возрасте 21 года после родов появились артралгии, эпизоды повышения артериального давления, развились алопеция и атрофия дисков зрительных нервов; с 26 лет отмечаются миалгии, артрит коленных суставов, умеренная протеинурия, отеки, диагностирована язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки; в возрасте 34 лет при обследовании обнаружены гепатоспленомегалия, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 35 мм/ч.

У нашей пациентки с рождения имелись рецидивирующая пятнисто-папулезная сыпь на щеках, субфебрилитет. Девочку наблюдал педиатр (по месту жительства), состояние было расценено как atopический дерматит. В возрасте 1 мес зарегистрировано повышение температуры тела до 37,4°C, редкое мочеиспускание. При обследовании в анализе мочи обнаружена лейкоцитурия (до 15–18 клеток в поле зрения при норме до 5), однократно — эритроцитурия (до 10 клеток в поле зрения при норме до 3). Поставлен диагноз: «Инфекция мочевыводящих путей». Назначен фуразидин. Повторный эпизод повышения температуры тела и лейкоцитурии произошел в возрасте 3 мес. При обследовании по месту жительства в возрасте 6 мес у пациентки выявлена пиелозектазия справа, по данным цистографии признаков рефлюкса нет; ребенок поставлен на учет нефрологом с диагнозом «Рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей». В дальнейшем изменений в анализах мочи не обнаруживали.

С возраста 10 мес у девочки вновь зарегистрированы эпизоды немотивированных подъемов температуры тела до фебрильных цифр продолжительностью 3–5 сут, с периодичностью около 1 мес; отмечалась рецидивирующая боль в животе.

В возрасте 1 года 11 мес на фоне повышения температуры тела до 39°C у пациентки появилась сначала эритематозная, затем уртикарная сыпь на плечах, спине, нижних конечностях. Ребенок осмотрен дерматологом: диагностирована эритема неясной этиологии, назначена антибактериальная терапия препаратом пенициллинового ряда. На 4-е сут лечения лихорадка и сыпь купировались. Однако спустя 1 нед возобновились подъемы температуры тела, жаропонижающие средства и антибактериальная терапия оказались неэффективными.

С целью уточнения диагноза и проведения лечения ребенок был направлен на госпитализацию в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей. В возрасте 2 лет (в апреле 2014 г.) пациентка была впервые госпитализирована в отделение. Состояние ребенка при поступлении расценено как средней тяжести, обусловленное общей слабостью, вялостью. При осмотре обращали на себя внимание субфебрилитет, лимфаденопатия, гепатомегалия. На коже лица, туловища, конечностей — пятнистая сыпь (рис. 1).

В клиническом анализе крови — лейкоцитоз до  $13,7 \times 10^9$ /л (норма до 9), тромбоцитоз до  $419 \times 10^9$ /л (норма до 370), СОЭ не превышала 8 мм/ч (норма до 20). В биохимическом и иммунологическом анализе крови значения всех показателей находились в пределах нормальных (табл.). В анализе мочи — протеин- (до 0,33 г/л) и фосфатурия (12,5 ммоль/л; в норме фосфаты отсутствуют).

По данным ультразвукового исследования: увеличение размеров правой доли печени до 89 мм, диффузная неоднородность и повышение эхогенности ее паренхимы; размеры почек и чашечно-лоханочных систем не превышали нормы, однако отмечено повышение эхо-

**Рис. 1.** Общий вид пациентки до терапии канакинумабом



**Таблица.** Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни у больной Ж. на фоне терапии канакинумабом

Показатели	До начала лечения	Через 1 нед после начала лечения	Через 12 нед после начала лечения
Лихорадка, °С	39,0	Нет	Нет
Сыпь	+	-	-
СОЭ, мм/ч (N от 2 до 20)	8	4	6
Гемоглобин, г/л (N 120–145)	105	112	120
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л (N 150–440)	419	354	272
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л (N 5,6–11,5)	13,7	9,4	7,2
С-реактивный белок, мг/л (N до 5)	2	1	1
Протеинурия, г/л (N до 0,14)	0,033	Следы	Нет

генности коркового слоя почек, ослабление кровотока по периферии, уплотнение стенок чашечно-лоханочной системы. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено.

Ребенку были проведены эхокардиография, компьютерная томография легких и брюшной полости, магнитно-резонансная томография головного мозга — данных за серозиты, объемное образование, воспалительные изменения не получено.

Девочку осмотрели офтальмолог и сурдолог: со стороны органов чувств патологии не выявлено; нефрологом диагностирована фосфатурия.

После осмотра ребенка генетиком было рекомендовано проведение молекулярно-генетического анализа для определения мутаций, приводящих к развитию TRAPS-синдрома, семейной средиземноморской лихорадки, CAPS. Также необходимо было исключить наличие мевалоновой ацидурии.

Анализ мочи не показал увеличения секреции мевалоновой кислоты, в сыворотке крови уровень мевалоновой кислоты также не был повышен.

Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы все кодирующие экзоны и прилегающие интронные области генов *NLRP3*, *MEFV*, *TNFRSF1A*. В экзоне 2 гена *MEFV* обнаружен полиморфизм с.605G>A в гомозиготном состоянии, характерный для больных периодической болезнью [6]. Учитывая данные клинической картины (лихорадка, сыпь, отягощенный наследственный анамнез), у пациентки предположено течение семейной средиземноморской лихорадки.

Согласно современным международным протоколам лечения семейной средиземноморской лихорадки [7], девочке был назначен колхицин в дозе 0,5 г/сут.

В течение последующих 10 мес зафиксировано 3 обострения заболевания продолжительностью 5–7 сут, сопровождавшихся гектической лихорадкой, полиморфной сыпью, выраженной слабостью, потливостью, артралгиями. В возрасте 3 лет у ребенка появилась кровь в стуле.

Пациентка была повторно госпитализирована в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей, где ей провели эзофагогастродуоденоскопию, по результатам которой обнаружены множественные эрозии в антральном отделе желудка, гиперемия и отек слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной и тощей кишки. Диагностированы эрозивно-геморрагический гастрит антрального отдела, бульбит, дуоденит, еунит. По данным колоноскопии эндоскопическая картина осмотренных отделов желудочно-кишечного тракта соответствовала варианту нормы.

Таким образом, ранний дебют заболевания, рецидивирующие эпизоды лихорадки, сыпи, мочевого и кишечного синдрома, отягощенный наследственный анамнез свидетельствовали в пользу течения аутовоспалительного синдрома. Однако терапия колхицином оказалась неэффективной, мутаций в генах *NLRP3* и *TNFRSF1A* обнаружено не было. С целью определения мутаций, которые могут приводить к развитию аутовоспалительных синдромов, было проведено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения\*.

В нашей работе исследование проводилось на платформе Roche 454 с применением технологии таргетного

\* Секвенирование нового поколения — это метод определения нуклеотидной последовательности ДНК и РНК, позволяющий одновременно изучать несколько участков генома, что является главным его отличием от других методов секвенирования [8].

Рис. 2. Общий вид пациентки на фоне терапии канакинумабом



обогащения SeqCap EZ (NimbleGen, Германия). Для исследования использовалась библиотека гибридационных зондов SeqCap EZ Library (IRN 150803\_HG19), содержащая специфичные олигонуклеотидные последовательности для анализа всех кодирующих, прилегающих интронных, а также 5'- и 3'-нетранслируемых областей генов *NLRP3*, *NLRC4*, *IL1RN*, *TRNT1*, *TMEM173*, *PSMB8*, *TNFRSF1A*, *MVK*, *LACC1*, *MEFV*, *NOD2*, *LPIN2*, *NLRP12*, *CECR1*.

В результате исследования в экзоне 4 гена *NLRC4* была обнаружена нуклеотидная замена *c.928C>T* в гетерозиготном состоянии, приводящая к терминации трансляции *p.R310X*. Нуклеотидная замена ранее не описана, по данным компьютерного анализа (Alamut Visual) является патогенной.

Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене *NLRC4*, включают в себя аутовоспалительный синдром с энтероколитом и семейную холодовую крапивницу (AIFEC, OMIM 47810) [5].

Семейный холодовой аутовоспалительный синдром-4 — редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся повторяющимися эпизодами макулопапулезной сыпи, сочетающейся с арт- и миалгиями, лихорадкой, ознобом, отеком конечностей, конъюнктивитом, которые провоцируются воздействием холода. Аутовоспалительный синдром с энтероколитом — аутосомно-доминантное заболевание, которое отличают повторные эпизоды воспаления, возникающие в раннем младенческом возрасте и сопровождающиеся фебрильной лихорадкой, желудочно-кишечными симптомами, спленомегалией, арт- и миалгиями [4, 5].

На основании данных анамнеза, клинической картины, а также результатов лабораторного и инструментального обследования, включая результаты молекулярно-генетического исследования, пациентке был поставлен диагноз: «*NLRC4*-ассоциированный аутовоспалительный синдром с энтероколитом».

Учитывая патогенетические механизмы развития заболевания, выраженную инвалидизацию ребенка и неблагоприятный прогноз, было принято решение о назначении ингибитора IL 1.

Препаратом выбора стал канакинумаб, назначенный в дозе 4 мг/кг массы тела каждые 4 нед.

В отделении выполнено 2 инъекции препарата. Уже через 1 сут после первой инъекции отмечено значительное улучшение состояния пациентки: купировались сыпь, потливость, нормализовался стул, девочка стала более активной, подвижной (рис. 2).

При плановом обследовании ребенка через 6 мес лечения в клиническом анализе крови число лейкоцитов,

тромбоцитов, СОЭ находились в пределах нормы (см. табл.). В анализе мочи белок и фосфаты не определялись.

По данным ультразвукового исследования: нормализация размеров печени, однородность паренхимы печени и почек, восстановление кровотока в почках.

В течение 14 мес пациентка постоянно получала канакинумаб для подкожного введения в дозе 4 мг/кг массы тела каждые 4 нед. Нежелательных явлений не зарегистрировано. За время терапии зафиксирован лишь 1 эпизод обострения заболевания: при вынужденном увеличении интервала между инъекциями до 7 нед появились сыпь и лихорадка, которые купировались в 1-е же сут после инъекции антагониста IL 1.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнеза болезни нашей пациентки (возраст дебюта заболевания,отягощенный наследственный анамнез, наличие системной воспалительной реакции, кожного синдрома) позволил заподозрить, а молекулярно-генетическое исследование — подтвердить диагноз редкого наследственного заболевания — *NLRC4*-ассоциированного аутовоспалительного синдрома.

Обнаруженная у больной мутация *c.928C>T* в гене *NLRC4*, приводящая к терминации трансляции *p.R310X*, расположена в консервативной области, кодирующей NBD-домен *NLRC4*-инфламماسомы, и, согласно данным компьютерного анализа (Alamut Visual), использующего предсказательные модули SIFT, PolyPhen2 и Mutation Taster, приводит к синтезу дефектного белка и может приводить к развитию *NLRC4*-ассоциированных синдромов.

Ген *NLRC4* расположен в хромосомной области 2p22.3 и кодирует один из доменов макромолекулярного комплекса *NLRC4*-инфламماسомы [9]. Мутации в гене *NLRC4* приводят к гиперпродукции IL 1 и 18 и запуску опосредованного ими каскада воспаления [10]. Группа *NLRC4*-ассоциированных синдромов наследуется по аутосомно-доминантному типу, при этом большинство мутаций в гене *NLRC4* являются мутациями *de novo* [5]. Большая часть мутаций, описанная к настоящему времени, находится в области, кодирующей NBD-домен *NLRC4*-инфламماسомы, который отвечает за процессы ее активации. Эти мутации могут оказывать влияние на конформационную структуру элементов *NLRC4*-инфламماسомы, что в свою очередь приводит к ее неконтролируемой самоактивации и запуску каскада воспаления с высвобождением свободного IL 1, а также IL 18 [11]. Данный патогенетический механизм имеет сходство с каскадом воспаления, запускаемым в случае криопиринассоциированных периодических синдромов (CAPS) [3]. Однако, как и в случае с CAPS, вызываемыми мутациями в гене *NLRP3* (*CIAS1*), кодирующем одну из субъединиц *NLRP3*-инфламماسомы, четкая классификация фенотипа заболевания, вызываемого мутациями в гене *NLRC4*, отсутствует [4, 5].

У пациентов с мутациями в гене *NLRC4* описан энтероколит, развивающийся в раннем возрасте, не характерный для криопиринассоциированных синдромов [4, 5].

По данным N. Romberg и соавт., описавших первого зарегистрированного пациента, заболевание дебютировало в первые недели жизни с повышения температуры тела и диареи без каких-либо признаков инфекционного заболевания [4]. Маркеры воспаления были повышены, концентрация ферритина составила 4840 нг/мл (нормальный диапазон от 18 до 370), а число НК-клеток было низким. В течение следующих 2 нед состояние ребенка катастрофически ухудшалось: развился синдром актива-

ции макрофагов, о чем свидетельствовали панцитопения, гипертриглицеридемия, нарушение свертываемости крови. Пациент умер на 23-и сут от диффузного альвеолярного кровоизлияния. По данным аутопсии, в центральной нервной системе обнаружены активированные макрофаги, диагностировано тотальное поражение ткани кишечника.

Через 2 сут после смерти ребенка у его отца развились лихорадка, субарахноидальное кровоизлияние и острый респираторный дистресс-синдром. При обследовании были обнаружены высокие уровни ферритина (29 200 нг/мл), С-реактивного белка, IL 18, низкое число NK-клеток. Как и у сына, ни одна инфекционная причина обнаружена не была. Отцу была назначена терапия: дексаметазон, циклоспорин, нормальный человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения. Из анамнеза известно, что на протяжении всей жизни у него происходили частые приступы лихорадки, в детском возрасте неоднократно был госпитализирован со рвотой, диареей и лихорадкой. Последний эпизод кишечного синдрома зафиксирован в возрасте 42 лет. Во взрослом возрасте у пациента развились суставной и кожный синдромы, был диагностирован псориатический артрит. Дальнейшее изучение наследственности показало, что у сводного брата ребенка в возрасте до 5 лет отмечались эпизоды повышения температуры тела, боль в животе и кишечный синдром; кишечная биопсия показала атрофию ворсинок.

В связи с подозрением на наследственное генетическое заболевание отцу и ребенку проведено секвенирование экзона, идентифицированы 34 нуклеотидные замены, классифицированные как возможно патогенные. Одной из них была замена *p.Val341Ala* в гене *NLRC4*, диагностированная у ребенка. Клинико-анамнестические данные, повышение маркеров активации *NLRC4*-инфламмосомы и обнаружение мутации в гене *NLRC4* свидетельствовали о генетически обусловленном наследственном аутовоспалительном синдроме.

S. W. Canna и соавт. сообщили о 7-летней девочке европейского происхождения с аутовоспалительным синдромом с рецидивирующим синдромом активации макрофагов [5]. Клиническая картина включала периодически возникающие эпизоды лихорадки, рвоты, сыпи, спленомегалии. Учитывая дебют заболевания в возрасте 6 мес, отсутствие инфекционных и онкологических причин, предположено течение аутовоспалительного синдрома. Ребенку назначили лечение колхицином и глюкокортикостероидами. При обследовании были выявлены высокое содержание триглицеридов и ферритина, анемия, тромбоцитопения, а также увеличение концентрации маркеров воспаления, которые не были характерны для CAPS. По всей видимости, результаты лабораторных исследований свидетельствовали о течении синдрома активации макрофагов, который является осложнением ювенильного идиопатического артрита и некоторых аутовоспалительных синдромов.

Однако, в отличие от вторичного синдрома активации макрофагов, развившегося на фоне аутоиммунного заболевания, у пациента отмечалась нормальная функция NK-клеток, а молекулярно-генетические анализы на периодические синдромы не выявили мутаций.

С целью верификации диагноза было проведено секвенирование экзона, которое идентифицировало замену *p.Thr337Ser* в гене *NLRC4*. Исследователи предположили, что идентифицированная мутация может привести к увеличению активности *NLRC4*-инфламмосомы и *NLRC4*-опосредованному гемофагоцитарному синдрому.

В подтверждение этой гипотезы у девочки обнаружен высокий уровень IL 18 в сыворотке крови (от 8,316 до 17,355 пг/мл по сравнению с нормой 56–105 у здоровых лиц контрольной группы и 102–1281 — у пациентов с CAPS).

В двух описанных в литературе клинических случаях у пациентов с *NLRC4*-ассоциированными синдромами был диагностирован синдром активации макрофагов [4, 5]. Однако к настоящему моменту точного механизма, по которому у пациентов с мутациями в гене *NLRC4* развивается данный синдром, не установлено. В отличие от пациентов с CAPS, у детей с *NLRC4*-периодическим синдромом отмечался кишечный синдром и отсутствовали признаки поражения центральной нервной системы [4]. У нашей пациентки заболевание также дебютировало в младенческом возрасте с повышения температуры тела, абдоминального синдрома. Нами не было зафиксировано признаков развития синдрома активации макрофагов (нормальный уровень ферритина, триглицеридов в сыворотке крови, отсутствие цитопении).

Выбор терапевтической тактики был оправдан. В клинических исследованиях установлена центральная роль IL 1 в развитии многих аутовоспалительных синдромов [12, 13]. Применение ингибиторов IL 1 (анакинра, канакинумаб, рилонацепт) — в настоящее время единственный эффективный метод лечения, по сути, это «терапия спасения» [14–16]. Канакинумаб, полностью гуманизированное анти-IL 1 $\beta$  моноклональное антитело, селективно связывающее с растворимым IL 1 $\beta$  — это единственный блокатор IL 1, зарегистрированный в Российской Федерации.

В случае *NLRP3*-ассоциированных аутовоспалительных синдромов инфламмосома спонтанно усиливает свою активность [10], что приводит к высокому содержанию IL 1 и 18, клинически выражающимся разнообразными симптомами, включая лихорадку, асептический менингит, артралгии и различные высыпания. Мутации в гене *NLRC4* также приводят к гиперактивации *NLRC4*-инфламмосомы и имеют общие патогенетические черты с *NLRP3*-синдромами [11]. Учитывая патогенетические особенности развития заболевания, следует предположить, что наиболее эффективной терапевтической мишенью у этих больных также является блокада IL 1 и 18. S. W. Canna и соавт. обнаружили, что назначение терапии антагонистом IL 1 уменьшает частоту и степень выраженности обострений, нормализует уровень С-реактивного белка в сыворотке, позволяет воздержаться от назначения преднизолона [5].

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность лечения канакинумабом для купирования острого воспалительного процесса у пациента с *NLRC4*-ассоциированным аутовоспалительным синдромом.

Анализ терапевтической эффективности показал, что у девочки с длительностью болезни 3 года назначение канакинумаба позволило уже через 1 нед лечения значительно снизить активность заболевания (общепринятые критерии не разработаны), а через 8 нед — купировать островоспалительные изменения в пораженных органах и тканях. Использование канакинумаба обеспечило купирование лихорадки, кишечного синдрома, сыпи, нормализацию лабораторных показателей активности заболевания, возвращение ребенка к полноценной жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленного клинического случая демонстрирует успешное применение канакинумаба для под-

кожного введения в дозе 4 мг/кг массы тела каждые 4 нед для лечения тяжелого аутовоспалительного синдрома, ассоциированного с NLRC4. Терапия канакинумабом позволила не только купировать лихорадку, сыпь, восстановить функциональную активность пациента, но и способствовала улучшению качества жизни, предотвращению развития жизнеугрожающих осложнений.

Результаты лечения нашей пациентки позволяют заключить, что назначение канакинумаба пациентам с NLRC4-ассоциированным аутовоспалительным синдромом позволяет достичь ремиссии и предотвратить нарастание инвалидизации и развитие жизнеугрожающих осложнений. Молекулярная диагностика аутовоспалительных синдромов ввиду многообразия их клинических проявлений — особенно важная задача. Использование таких высокоэффективных методов молекулярной диагностики, как секвенирование нового поколения, позволяет своевременно поставить диагноз и, выявив первопричину развития заболевания, начать лечение.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Е. И. Алексеева** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

**Р. В. Денисова** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis.

**Т. В. Слепцова** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Centocor.

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

**С. И. Валиева** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Bristol-Myers Squibb.

**К. В. Савостьянов, А. А. Пушкин, О. Л. Ломакина, К. Б. Исаева, Е. Г. Чистякова** — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. www.printo.it [Internet]. Eurofever Project [cited 2016 Apr 14]. Available from: <https://www.printo.it/eurofever>.
2. Agostini L, Martinon F, Burns K, et al. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells auto-inflammatory disorder. *Immunity*. 2004;20(3):319–325. doi: 10.1016/s1074-7613(04)00046-9.
3. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet*. 2001;29(3):301–305. doi: 10.1038/ng756.
4. Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, et al. Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. *Nat Genet*. 2014;46(10):1135–1139. doi:10.1038/ng.3066.
5. Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, et al. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*. 2014;46(10):1140–1146. doi:10.1038/ng.3089.
6. Ozturk A, Ozcahar B, Ekim M, Akar N. Is MEFV gene Arg202Gln (605 G>A) a disease-causing mutation? *Turk J Med Sci*. 2008; 38(3):205–208.
7. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119(2):e474–e483. doi: 10.1542/peds.2006-1434.
8. Pavlopoulos GA, Oulas A, Iacucci E, et al. Unraveling genomic variation from next generation sequencing data. *BioData Min*. 2013;6(1):13. doi: 10.1186/1756-0381-6-13.
9. Hu Z, Yan C, Liu P, et al. Crystal structure of NLRC4 reveals its autoinhibition mechanism. *Science*. 2013;341(6142):172–175. doi: 10.1126/science.1236381.
10. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med*. 2006;355(6):581–592. doi: 10.1056/nejmoa055137.
11. Kitamura A, Sasaki Y, Abe T, et al. An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice. *J Exp Med*. 2014;211(12):2385–2396. doi: 10.1084/jem.20141091.
12. Kone-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R202. doi: 10.1186/ar3535.
13. Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, et al. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1beta mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R34. doi: 10.1186/ar3266.
14. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, 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):2095–2102. doi: 10.1136/ard.2011.152728.
15. 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(3):840–849. doi: 10.1002/art.30149.
16. Thornton BD, Hoffman HM, Bhat A, Don BR. Successful treatment of renal amyloidosis due to familial cold autoinflammatory syndrome using an interleukin 1 receptor antagonist. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(3):477–481. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.10.026.