

Клінічні спостереження

УДК: 616.72-002-053.2:612.017.1

КРІОПІРИН-АСОЦІЙОВАНІ СИНДРОМИ: ПРЕДСТАВЛЕННЯ КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ

Я.Є. Бойко

Комунальний заклад Львівської обласної ради "Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр", м. Львів
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра клінічної імунології та алергології (зав. - проф. В.В. Чоп'як)

Реферат

Автозапальні синдроми є рідкісними вродженими захворюваннями, що характеризуються рецидивуючою гарячкою та системними запальними змінами із пошкодженням серозних оболонок, шкіри і суглобів. Патогенез цих синдромів зумовлений хронічним запаленням, спричиненим змінами у вродженому імунитеті. Дослідження імунологічних змін у хворих на кріопірин-асоційовані синдроми дає можливість вивчати системне запалення, яке відіграє головну патогенетичну роль у хворих на системний ювенільний артрит.

Мета праці - представлення двох хворих із захворюваннями з групи CAPS (сімейною холодовою кропив'янкою та CINCA-синдромом (Chronic Inflammatory Neurological Cutaneous Articular Syndrome) та дослідження показників цитокінового профілю у цих пацієнтів.

Матеріал і методи. У двох хворих із захворюваннями з групи CAPS проведено дослідження рівня цитокінів IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN- γ та їх розчинних рецепторів і антагоністів: антагоніста рецептора інтерлейкіну 1 (IL-1Ra), розчинних рецепторів інтерлейкіну 2 (sCD25), інтерлейкіну 6 (sIL6R) та фактора некрозу пухлин (sTNFR1). Генетичні дослідження проведено у лабораторії клінічних досліджень дитячої клініки м. Дрезден.

Результати й обговорення. Подано клінічно-імунологічні висліди 2-ох пацієнток із кріопірин-асоційованими періодичними синдромами: CINCA-синдром (Chronic Inflammatory Neurological Cutaneous Articular Syndrome) та сімейною холодовою кропив'янкою.

Висновки. Кріопірин-асоційовані синдроми нагадують клініку системного ювенільного артрити. У цитокіновому профілі кріопірин-асоційованих синдромів виявляють підвищення IL-1, IL-6, IL-1 Ra, що відображає зміни у вродженому імунитеті.

Ключові слова: кріопірин-асоційовані періодичні синдроми, цитокіни

Abstract

CRYOPYRIN-ASSOCIATED SYNDROMES: PRESENTATION OF CLINICAL CASES

Ya. Ye. BOYKO

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. Autoimmune syndromes are rare congenital diseases, characterized by relapsing fever and systemic inflammatory symptoms involving serous membranes, skin, and joints. The pathogenesis of these syndromes is related to congenital changes in the immune system leading to chronic inflammation. The study of changes in the immune system in

patients with cryopyrin-associated syndromes enables exploration of chronic inflammation, which plays a principal pathogenic role in patients with systemic juvenile arthritis. Two patients with CAPS-group diseases (Familial Cold Urticaria and CINCA-syndrome) and their cytokine profiles are presented.

Methods. In two patients with CAPS-group diseases, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, and IFN- γ cytokine levels were studied, along with their soluble receptors and agonists: interleukin 1 receptor agonist (IL-1Ra), soluble receptors to interleukin 2 (sCD25), interleukin 6 (sIL6R), and tumour necrosis factor (sTNFR1). Genetic investigations were performed in the clinical laboratory of Dresden Children's Hospital (Germany).

Results. Clinical and immunological data of two patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CINCA-syndrome (Chronic Inflammatory Neurological Cutaneous Articular Syndrome) and Familial Cold Urticaria) are presented.

Conclusions. Cryopyrin-associated syndromes resemble the clinical picture of juvenile rheumatoid arthritis. The cytokine profile of cryopyrin-associated syndromes shows increased IL-1, IL-6, and IL-1Ra levels, which reflect changes in congenital immunity.

Keywords: cryopyrin-associated periodic syndromes, cytokines

Вступ

Автозапальні синдроми є рідкісними вродженими захворюваннями, що характеризуються рецидивуючою гарячкою та системними запальними змінами із пошкодженням серозних оболонок, шкіри і суглобів. Клінічна картина цих синдромів нагадує ревматичні захворювання, що пояснює особливий інтерес у світі до цих хвороб дитячих ревматологів. Автозапальні синдроми об'єднують захворювання із вродженими запальними реакціями, без синтезу автоантитіл і без вияву антиген-специфічних Т-лімфоцитів [4]. Патогенез цих синдромів зумовлений хронічним запаленням, спричиненим змінами у вродженому імунитеті. Наявність у хворих клініки періодичної гарячки дала попередню назву цій групі захворювань - "синдроми періодичної гарячки". Автозапальні синдроми є моногенними хворобами, що об'єднують синдроми періодичної гарячки. Кріопірин-асоційовані періодичні синдроми (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes -

CAPS) об'єднують CINCA-синдром (Chronic Inflammatory Neurological Cutaneous Articular Syndrome), сімейну холодову кропив'янку та синдром Макл-Уелса (Muckle-Wells-Syndrome). Для кріопірин-асоційованих періодичних синдромів типовою є наявність гарячки, а також шкірних і суглобових змін. Дослідження імунологічних змін у хворих на кріопірин-асоційовані синдроми дає можливість вивчати системне запалення, яке відіграє головну патогенетичну роль у хворих із різними ревматологічними захворюваннями, зокрема, у хворих на системний ювенільний ревматоїдний артрит [1, 2].

Мета праці - представлення двох хворих із захворюваннями з групи CAPS (сімейною холодовою кропив'янкою та CINCA-синдромом (Chronic Inflammatory Neurological Cutaneous Articular Syndrome) і дослідження показників цитокінового профілю у цих пацієнтів.

Матеріал і методи

У двох хворих із захворюванням з групи CAPS проведено дослідження рівня цитокінів, а саме IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN- γ та їхніх розчинних рецепторів і антагоністів: антагоніста рецептора інтерлейкіну 1 (IL-1Ra), розчинного рецептора інтерлейкіну 2 (sCD25), розчинного рецептора інтерлейкіну 6 (sIL6R), розчинного рецептора фактора некрозу пухлин (sTNFR1). Дослідження цитокінів проводили імуноферментним методом у лабораторії імунології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України" (керівник - проф. В.П. Чернишов).

У лабораторії клінічних досліджень дитячої клініки м. Дрездена проведено генетичні дослідження для підтвердження CAPS (сімейної холодової кропив'янки та CINCA-синдрому).

Результати й обговорення

Історія Надії. Пацієнтка Н.П., 16.02.1989 р.н., вперше потрапила до клініки у віці 2 років із фебрильною гарячкою, що супроводжувалася посиленням висипання на усьому тілі та припухлістю обох колінних суглобів.

Із анамнезу життя відомо, що дівчинка народилася від першої доношеної вагітності із масою тіла 3500 г. Вагітність і пологи перебігали без особливостей. Із перших днів життя у дівчинки було макулопапулярне висипання на шкірі

обличчя, тулуба, кінцівок і періодична гарячка. У віці 8 місяців з'явився двобічний гоніт.

При огляді дівчинки у нашій клініці у віці 2 років: зріст - 76 см (-3,2 σ), маса тіла - 12 кг (+0,02 σ), обвід голови - 53 см (+2,5 σ). Голова гідроцефальної форми із великими лобовими горбами, відкрите велике тім'ячко (2,0x2,0 см), поширене макулопапулярне висипання на усьому тілі, генералізована лімфаденопатія (діаметр лімфатичних вузлів 1,0 см), помірна гепатомегалія (за серединно-ключичною лінією +2,0 см), клиноподібна деформація обох колінних суглобів.

Лабораторні обстеження: аналіз крові: еритроцити - $4,94 \times 10^{12}/л$, гемоглобін - 82 г/л, лейкоцити - $16,2 \times 10^9/л$, п - 6%, е - 1%, с - 52%, л - 40%, м - 1%, тромбоцити - $408 \times 10^9/л$, ШОЕ - 25 мм/год. Ревматоїдний фактор відсутній. АНА - не виявлено; протеїнограма: альбуміни - 52,6%, альфа 1 - 4,0%, альфа 2 - 8,6%, бета - 8,6%, гамма - 25,6%. Імуноглобулін А - 1,64 г/л, імуноглобулін G - 15,80 г/л, імуноглобулін М - 3,60 г/л. Рентгенографія колінних суглобів - без видимих змін. Серологічні маркери вірусних гепатитів В, С, токсоплазмозу, цитомегалії були відсутні.

Із огляду на двобічний гоніт, фебрильну гарячку, висипання, гепатоспленомегалію, лімфаденопатію у пацієнтки Н.П. у 2-річному віці було діагностовано ювенільний ревматоїдний артрит, суглобово-вісцеральну форму. Призначено плановий прийом ібупрофену, проведено внутрішньосуглобове введення кеналогу в обидва колінні суглоби.

У подальшому стан пацієнтки залишався незадовільним, спостереження за дитиною від 2 до 12 років свідчили про утримання періодичної гарячки, яка супроводжувалася посиленням генералізованого висипання, наявністю артритів і деформацій у колінних, гомілково-ступневих, лівому променево-зап'ястному суглобах. У дівчинки з'явилися виражені болі голови. Висліди огляду у віці 12 років: зріст - 122 см (-3,9 σ), маса тіла - 26 кг (-2,6 σ), обвід голови - 57 см (+2,3 σ). Стійкі ознаки гідроцефалії, макулопапулярне висипання, щоденні підвищення температури, клиноподібна деформація колінних, припухлість гомілково-ступневих і лівого променево-зап'ястного суглобів (рис. 1). У лабораторних обстеженнях утримувалися позитивна гострофазова активність і анемія. На рентгенограмі колінних суглобів - обид-



Рис. 1

Загальний вигляд хворої Н. з CINCA-синдромом: ознаки гідроцефалії, виражені лобові горби, сідлоподібної форми ніс, клиноподібна деформація колінних суглобів

ва наколінники збільшені у розмірах, кистозно-змінені, суглобова щілина звужена. На рентгенограмі кистей рук дистальний метафіз збільшений, кистознозмінений із ураженням ділянки росту (рис. 2). У цьому віці виявлено зниження зору. При офтальмологічному огляді виявлено хронічний увеїт, стрічкоподібну дистрофію рогівки, лівобічну катаракту. На комп'ютерній томографії мозку описано ознаки зовнішньої гідроцефалії без ознак пошкодження структур мозку. Дівчинка отримувала у віці 4-12 років імуносупресійну терапію метотрексатом, азатиоприном, преднізолоном, внутрішньосуглобові введення дипроспану. Ефекту від лікування не було. Пацієнтка постійно отримувала нестероїдні протизапальні препарати (напроксен, ібупрофен, вольтарен), що давали симптоматичний ефект у вигляді послаблення



Рис. 2. Рентгенографія колінних суглобів хворої зі CINCA-синдромом: обидва наколінники збільшені в розмірах, кистознозмінені, суглобова щілина звужена.

Рентгенографія кистей рук: дистальний метафіз збільшений, кистознозмінений з ураженням ділянки росту

болю голови та зниження гарячки.

Із огляду на початок захворювання одразу після народження з рецидивуючою фебрильною гарячкою та макулопапулярним висипанням, появу пошкоджень суглобів у вигляді артритів і їх деформацій, гідроцефалію з болями голови, увеїт обох очей, постійно позитивні гострофазові показники, рентгенологічні зміни у вигляді епіфізарної дисплазії, у пацієнтки запідозрено захворювання із групи автозапальних синдромів, а саме з групи CAPS. У віці 12 років пацієнтці проведені генетичні дослідження у лабораторії клінічних досліджень дитячої клініки м. Дрездена, які виявили мутацію WISP 603400 на одній алелі гена NLRP3 (CIAS1, NALP3). Мутація у цьому гені може бути причиною CINCA.

Пацієнтка не отримувала патогенетичного лікування інгібіторами ІЛ-1, тому захворювання мало наростаючий перебіг. При огляді пацієнтки у віці 24 років: зріст - 139 см (-4,1 σ), маса тіла - 33 кг (-4,81 σ) (рис. 3). Утримуються періодичні підвищення температури, гідроцефальна форма голови, сидлоподібний ніс, виражені лобові горби, короткі кінцівки з пальцями у вигляді барабанних паличок, клиноподібна деформація колінних суглобів, припухлі та деформовані гомілково-ступневі й лівий променево-зап'ястний суглоби. У лабораторних обстеженнях аналіз крові: еритроцити - $4,49 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін - 79 г/л, лейкоцити - $7,0 \times 10^9/\text{л}$, п - 5%, е - 2%, с - 67%, л - 25%, м - 1%, тромбоцити - $303 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ - 43 мм/год. Ревматоїдний фактор відсутній. АНА не виявлено. СРБ - 12 мг/л. Протеїнограма: альбуміни - 42,2%, альфа1 - 5,2%, альфа2 - 12,8%, бета - 15,0%, гамма - 24,8%. УЗД геніталій: матка розташована типово, розміром 29×13 мм, ендометрій однорідний у вигляді ізоехогенного прошарку до 2 мм. Правий яйник - 20×14 мм, лівий яйник - 18×20 мм з фолікулами до 3-4 мм по периферії. Офтальмологічне обстеження: vis OD=0,4 OS=0,02, стрічкоподібна дегенерація рогівок обох очей, субатрофія дисків зорових нервів, лівобічна катаракта.

Аудіологічне обстеження: двобічне ураження звукосприймаючого апарату. Двобічна хронічна сенсоневральна приглухуватість 2 ступеню.

ЕхоЕГ-М-комплекс не зміщений, ширина ІІІ шлуночка 10-11 мм, ехопульсації сповільнені, s=d, незначні додаткові тканинні ехосигнали s=d,

бокові шлуночки s=d. Висновок: гідроцефалія у стадії компенсації.

Консультація ендокринолога: Таннер ІІ (M2,P3), гіпогонадизм, гіпотрофія матки.

Історія Катерини. Пацієнтка М.К., 18.04.2004 р.н. вперше потрапила до нашої клініки у жовтні 2010 року зі скаргами на періодичну гарячку, яка супроводжувалася генералізованим макулопапулярним висипанням, болями у колінних, променево-зап'ястних суглобах і болями голови.

Дівчинка народилася від першої недоношеної вагітності з масою тіла 2200 г, довжиною тіла 46 см. Вагітність і пологи проходили без ускладнень.

Із анамнезу хвороби стало відомо, що дів-



Рис. 3

Хвора зі CINCA-синдромом у віці 24 років: загальний вигляд, деформації колінних, гомілково-ступневих, суглобів кистей рук

чинка хворіла від народження: періодично з'являлися гарячка, висипання, спостерігали незначне збільшення лімфатичних вузлів, печінки та селезінки. Від трирічного віку пацієнтку турбували виражені болі голови, також були виявлені застійні зміни на очному дні, котрі трактували як наслідок внутрішньочерепної гіпертензії. Дівчинка спостерігалася у Донецьку, обстежувалася у клініках м. Києва. Проводилася диференціація з вродженими TORCH-інфекціями, онкогематологічними захворюваннями. У віці 2 років загальна симптоматика у пацієнтки була розцінена як ювенільний ревматоїдний артрит, суглобово-вісцеральна форма. В обласній клініці м. Донецька пацієнтка отримувала метипред, довенні імуноглобуліни, метотрексат. На тлі вже гаданої терапії спостерігали певне покращення. Однак напади гарячки утримувалися, висипання не зникало і дитина відставала в темпах фізичного розвитку. У лабораторних обстеженнях постійно виявляли позитивні гострофазові показники у вигляді підвищення ШОЕ та СРБ.

Висліди первинного огляду пацієнтки у нашій клініці у віці 6 років 2 місяці: зріст 89,8 см (-5,41 σ), маса тіла 10,9 кг (-5,71 σ), ІМТ=13,52. Гіперемія кон'юнктиви обох очей, помірна деформація обох колінних суглобів, генералізоване макулопапулярне висипання (рис. 4).

Лабораторні висліди: аналіз крові: еритроцити - $4,94 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін - 109 г/л, лейкоцити - $30,7 \times 10^9/\text{л}$, п - 11%, е - 1%, с - 64%, л - 14%, м - 10%, тромбоцити - $668 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ - 37 мм/год. Ревматоїдний фактор відсутній. АНА не виявлено. Протеїнограма: альбуміни - 45,6%, альфа1 - 4,6%, альфа2 - 12,8%, бета - 16,2%, гамма - 20,8%. Імуноглобулін А - 3,89 г/л, імуноглобулін G - 9,82 г/л, імуноглобулін М - 3,79 г/л, імуноглобулін Е - 16 МО/мл. УЗД кульшових суглобів: потовщення передньої кишені зліва за рахунок акустичного випоту до 2 мм, у колінних суглобах випіт відсутній. Рентгенографія колінних суглобів: виражений остеопороз, епіфізи потовщені, контури епіфізів стегнових кісток нечіткі, нерівні за рахунок дрібної крайової узурації. Наколінники збільшені в розмірах, структура їх порушена, дрібнокомірчаста, контури нерівні. ЕКГ, УЗД серця - без особливостей. Аудиологічне обстеження: слухова функція збережена. ЕЕГ-запис відповідає віковій дитини, фонова активність

представлена переважно альфа-діапазоном (амплітуда 25-50 мкВ). Асиметрія альфа-активності в центральних відділах. Міжзональна диференціація хороша. Вогнищевість не виражена. ЕхоЕГ-М-комплекс не зміщений, ширина III шлуночка - 4 мм. Ехопульсації в нормі. Бокові шлуночки симетричні. Офтальмологічний огляд: $\text{vis OD}=0,5$, $\text{OS}=0,2$, застій дисків зорових нервів, лівобічна амбліопія.

Із огляду на наявність симптоматики від народження, яка поєднала напади гарячки, висипання, наявність відставання у фізичному розвитку та постійну гострофазову активність у лабораторних обстеженнях, запідозрено захворювання з групи автозапальних синдромів, а саме із групи CAPS.

У лабораторії клінічних досліджень дитячої клініки міста Дрездена проведено генетичні дослідження, які виявили у хворої мутацію E525K (с.1574A>T; р.Glu525Val (р.E525V) на одній алелі гена NLRP3 (CIAS1, NALP3). Виявлена мутація у цьому гені є причиною сімейної холодової кропив'янки, яка має несприятливий прогноз.

Здійснені імунологічні дослідження цито-



Рис. 4

Хвора зі сімейною холодовою кропив'янкою: виражені лобові горби, деформація колінних суглобів

кінового профілю в обох пацієнток з CAPS (табл. 1). Дослідження рівнів цитокінів свідчить, що у хворих на CAPS є підвищені рівні ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ1Ra, що є подібним до результатів цитокінового профілю у хворих на системний ЮРА.

Відомо, що CAPS зумовлений мутацією в NLRP3-гені (CIAS1-ген) на хромосомі 1q44 [1]. Тип успадкування - автосомно-домінантний. Усі три синдроми із групи CAPS характеризуються раннім початком, рецидивуючими епізодами гарячки, уртикарними висипаннями, широким спектром пошкодження суглобів від артралгій до рецидивуючого і персистуючого артрити.

CINCA-синдром є найважчою формою CAPS-синдромів, для якого типові епізоди гарячки, "кореподібного" висипання, хронічне пошкодження суглобів із типовими змінами у вигляді вкороченого росту метафізів і епіфізів довгих трубчастих кісток. Хворі мають певні особливості будови: сидлоподібний ніс, опукле чоло, нижні та верхні кінцівки дещо вкорочені та потовщені, відзначається затримка росту. Спостерігають симетричні артрити колінних, гомілково-ступневих, ліктьових і променево-зап'ястних суглобів. У всіх хворих спостерігається пошкодження нервової системи внаслідок хронічного асептичного менінгіту, розвивається нейросенсорна глухота, спастична диплегія й епілептиформний синдром. У половини хворих виявлено хронічний передній увеїт і прогресивну втрату зору через атрофію зорового нерва. Спостерігають запальні

зміни у склоподібному тілі. Підвищення внутрішньочерепного тиску призводить до пізнього закриття великого тім'ячка, формування гідроцефалії. Найчастішим фатальним ускладненням є розвиток амілоїдозу багатьох органів [2]. У пацієнтки П.Н. була класична клінічна картина CINCA-синдрому. У хворої спостерігали гарячку та висипання від народження. Дівчинка відставала у фізичному та статевому розвитку. Типовим був загальний вигляд пацієнтки: низькорослість, голова гідроцефальної форми з вираженими лобовими горбами, короткі кінцівки з пальцями у вигляді барабаних паличок. Зміни суглобів розвинулися у віці від одного до двох років з ураженням колінних суглобів. Наступними пошкоджувалися інші великі суглоби - гомілково-ступневі, променево-зап'ястний. Типовою була форма колінних суглобів - клиноподібна, що відрізняє CINCA-синдром від ювенільного артрити, при якому виявляють кулеподібну деформацію колінних суглобів. У хворої були вияви пошкодження очей у вигляді хронічного увеїту, катаракти, стрічкоподібної дистрофії рогівки обох очей та ураження органа слуху - сенсоневральна глухота.

Ураження головного мозку у хворої виявлялося болями голови на ґрунті внутрішньочерепної гіпертензії з виявленими шляхом комп'ютерній томографії ознаками зовнішньої гідроцефалії. Генетичне дослідження підтвердило у нашої пацієнтки діагноз CINCA-синдрому.

Сімейна холодова кропив'янка виявляється епізодами гарячки й артралгій, а також висипанням у вигляді кропив'янки, що провокується впливом холоду. Перші вияви захворювання виявляються після народження або впродовж перших шести місяців життя. Порівняно із CINCA-синдромом клінічна картина має легший перебіг. На перший план виступає клініка провокованих холодом уртикарних і макулопапулярних генералізованих висипань, що супроводжуються свербінням та печією. Серед інших клінічних виявів - кон'юнктивіт, напади потовиділення та втоми, головні болі, спрага й запаморочення [2, 6]. При лабораторному обстеженні виявляли позитивні гострофазові показники. Однак амілоїдоз, порівняно із іншими CAPS-синдромами, спостерігався рідко [10].

У хворої М.К. перші вияви хвороби з'явилися після народження у вигляді гарячки та

Таблиця 1

Цитокіновий профіль хворих на хворих із кріопірин-асоційованим синдромом

pg/ml	М.К.	П.Н.	Норма
sCD25	918,1	626,4	250,2 – 565,3
ІЛ-6r	7541,5	8943,2	7445,2 – 9495,9
ІЛ-1	4,3	12,4	0 – 7,0
ІЛ-6	46,2	78,3	0 – 10,0
ІЛ-17	0,0	14,9	0 – 6,2
ІЛ-10	19,3	13,2	11,2 – 37,8
ІЛ-4	42,2	1,0	3,6 – 9,6
ІЛ-8	20,3	19,5	5,7 – 10,5
γ-ІFN	4,4	0,0	3,4 – 8,4
TNF-α	42,7	12,5	0 – 8,4
ІЛ-1R	16464,9	122187,0	506,2 – 1804,8

генералізованих висипань. Однак не було виявлено зв'язку між розвитком гарячки, висипанням і зовнішнім впливом холоду. Лише у віці 6 років було звернено увагу на вияви кон'юнктивіту, які не мали хронологічного зв'язку із провокацією холодом. У пацієнтки було відставання у фізичному розвитку, турбували головні болі й артралгії. Генетичні дослідження підтвердили діагноз сімейної холодової кропив'янки.

Діагностика CAPS-синдромів базується на типовій клінічній картині, вислідів сімейного анамнезу та виявленні мутації у гені NLRP3. Частим є розвиток спонтанних мутацій. Відсутність мутації у гені NLRP3 у 50% випадків свідчить про наразі не відомі мутації та інші причинні фактори на шляху активації IL-1 β [1, 11].

Для лікування CAPS-синдромів раніше використовували медикаменти, що пригнічують загальну запальну реакцію, зокрема глюкокортикостероїди, нестероїдні протизапальні препарати. Однак їх вплив на гарячку, артрити, уртикарні висипання був недостатнім.

Найефективнішим лікуванням хворих на CAPS-синдроми є застосування блокаторів IL-1 β : анакінри (рекомбінантний блокатор рецептора до IL-1), рілоноцепту (розчинний протеїн розчинного IL-1-рецептора) і канакіумабу (моноклональні гуманізовані антитіла до IL-1) [3, 7, 12]. Інгібітори IL-1 не тільки контролюють симптоми та системні вияви хвороби, але й запобігають розвиткові пізніх ускладнень, призупиняють втрату слуху [5]. На сьогодні є повідомлення про успішне лікування ниркового амлоїдозу, що розвинувся на тлі CAPS-синдромів [8].

Сучасна концепція чітко відмежовує патогенез вроджених автозапальних синдромів від класичних автоімунних захворювань, при яких головну патогенетичну роль відіграють Т- і В-лімфоцити із подальшою антиген-опосередкованою імунною реакцією. Вроджені автозапальні синдроми розвиваються внаслідок невідповідної системної запальної реакції, зумовленої змінами у вродженому імунитеті. Дослідження останніх років дали можливість зрозуміти патофізіологію процесу автозапалення. Опис будови інфламасоми (каскаду протеїн-протеїн-інтерацій, які в кінцевому результаті призводять до секреції IL-1 β і IL-18) пояснює, як унаслідок структурних змін одного протеїну виникають автозапальні фе-

номени. Інфламасома є цитоплазматичним комплексом багатьох протеїнів і активує запальні каспази, тобто протеази, що активують запальні й апоптичні шляхи. Інфламасома може активуватись інфекційними й ендогенними тригерами (наприклад, кристалами сечової кислоти при подагрі). Унаслідок наявної генної мутації при вроджених автозапальних синдромах відбувається активація інфламасоми з подальшим вивільненням IL-1 β , який викликає гарячку, висипання та інші системні вияви запалення.

У проведених імунологічних дослідженнях обох хворих на CAPS виявлено високі рівні цитокінів IL-1, IL-6, IL-1Ra, що підтверджує роль інфламасоми у розвитку цитокінового каскаду. Безпосереднім ефектом активації інфламасоми є стимуляція синтезу IL-1, який підвищений у хворих на CAPS. Однак IL-1 є короткоживучим цитокіном, тому отримані результати не відображають реальної картини ступеня його підвищення. Зростання IL-1Ra є наслідком надмірного синтезу IL-1. У хворих із CAPS виявлено підвищення рівня IL-6, що є наслідком його стимуляції під дією IL-1.

За наявності періодичної гарячки у дітей раннього віку необхідно проводити диференційну діагностику із вродженими автозапальними синдромами. Для підтвердження діагнозу має значення періодичність гарячки, ранній дебют хвороби, наявність системних виявів запалення: серозиту, ураження шкіри, артрити, заперечення інфекційного й автоімунного захворювань, частий розвиток амлоїдозу, високі гострофазові показники у лабораторних обстеженнях. Верифікація діагнозу можлива після генетичного підтвердження вродженого автозапального синдрому. Кріопірин-асоційовані синдроми нагадують клініку системного ювенільного артрити. У цитокіновому профілі кріопірин-асоційованих синдромів виявляють підвищення IL-1, IL-6, IL-1Ra, що відображає зміни у вродженому імунитеті.

Література

1. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes / Feldmann J., Prieur A.M., Quartier P. [et al.] // *Am J Hum Genet.* -2002. - Vol. 71(1). - P.198-203.
2. Cryopyrin-assozierte periodische Syndrome (CAPS) - Prototypen autoinflammatorischer Erkrankungen / Krause

- K., Feist E., Maurer M., Kallinich T. // *Kinder- und Jugendmedizin.* - 2011. - Vol. 6. - P. 349-357.
3. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies / Hoffman H.M., Throne M.L., Amar N.J. [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2008. - Vol. 58. - P. 2443-2452.
 4. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes / McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J [et al.] // *Cell.* - 1992. - 97. - P. 133-144.
 5. Hearing improvement in a patient with variant Muckle-Wells syndrome in response to interleukin 1 receptor antagonism / Rynne M., Maclean C., Bybee A. [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2006. - Vol. 65. - P. 533-534.
 6. Johnstone R.F. A large kindred with familial cold autoinflammatory syndrome / Johnstone R.F., Dolen W.K., Hoffman H.M. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* - 2003. - Vol. 90. - P. 233-237.
 7. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition / Goldbach-Mansky R., Dailey N.J., Canna S.W. [et al.] // *N Engl J Med.* - 2006. - Vol. 355. - P. 581-592.
 8. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations / Leslie K.S., Lachmann H.J., Bruning E. [et al.] // *Arch Dermatol.* - 2006. - Vol. 142. - P. 1591-1597.
 9. Successful treatment of acute visual loss in Muckle-Wells syndrome with interleukin 1 receptor antagonist / Alexander T., Klotz O., Feist E. [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2005. - Vol. 64. - P. 1245-1246.
 10. Successful treatment of renal amyloidosis due to familial cold autoinflammatory syndrome using an interleukin 1 receptor antagonist / Thornton B.D., Hoffman H.M., Bhat A., Don B.R. // *Am J Kidney Dis.* - 2007. - Vol. 49. - P. 477-481.
 11. Ting J.P. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders / Ting J.P., Kastner D.L., Hoffman H.M. // *Nat Rev Immunol.* - 2006. - Vol. 6. - P. 183-195.
- Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome / Lachmann H.J., Kone-Paut I., Kuemmerle-Deschner J.B. [et al.] // *N Engl J Med.* - 2009. - Vol. 360. - P. 2416-2425.