Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2016, т. 15, №1, с. 46–53
Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology, 2016, volume 15, No 1, p. 46–53

DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-46-53
УДК 616-092:612.015.1]-008.64-036.1-085

Опыт ведения больных с гипер-IgD-синдромом (синдромом дефицита мевалонаткиназы)

А.Л.Козлова[1], Т.В.Варламова[1], С.Б.Зимин[2], Г.А.Новичкова[1], А.Ю.Щербина[1]

[1]Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Минздрава России, Москва, Российская Федерация;
[2]Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н.Сперанского Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Российская Федерация

Гипер-IgD-синдром – одна из форм синдрома дефицита мевалонаткиназы (СДМК) – редкое заболевание, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу и вызывается мутацией/мутациями в гене *MVK*. СДМК обычно дебютирует в раннем возрасте. Традиционная клиническая картина включает повторяющиеся эпизоды лихорадки, болей в животе, диареи, рвоты, болей в суставах и увеличения периферических лимфатических узлов. Однако не все пациенты имеют типичную клиническую картину СДМК. Мы провели ретроспективный анализ клинических проявлений и результатов лечения 6 детей (4 девочки, 2 мальчика) с СДМК. Первые симптомы болезни у всех пациентов появились в течение первых 6 мес жизни. Всех пациентов беспокоили периодическая лихорадка, лимфаденопатия (в основном шейной группы), боль в животе, тошнота/рвота. У 5 пациентов была диарея, иногда с примесью крови, 1 пациент страдал хроническими запорами. Сыпь наблюдалась у 4 пациентов, миалгия, артралгия – у 4, афтозный стоматит – у 5, неврологическая симптоматика – у 2 пациентов. У одного пациента во время приступа развивались периорбитальной отек и гиперемия век, которые не описаны в литературе. Умер 1 пациент на фоне развившегося синдрома активации макрофагов и амилоидоза. Четверо из 6 пациентов получали терапию ингибиторами интерлейкина-1 (анакинра и/или канакинумаб), в результате которой удалось получить клинико-лабораторную ремиссию.

Ключевые слова: дети, аутовоспалительные заболевания, периодические синдромы, гипер-IgD-синдром, мевалонаткиназа, мевалоновая ацидурия, ингибиторы интерлейкина-1

Для цитирования: Козлова А.Л., Варламова Т.В., Зимин С.Б., Новичкова Г.А., Щербина А.Ю. Опыт ведения больных с гипер-IgD-синдромом (синдромом дефицита мевалонаткиназы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(1): 46–53. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-46-53

Experience gained in the treatment of patients with hyper-IgD syndrome (mevalonate kinase deficiency)

A.L.Kozlova[1], T.V.Varlamova[1], S.B.Zimin[2], G.A.Novichkova[1], A.Yu.Shcherbina[1]

[1]Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation;
[2]Pediatric Municipal Clinical Hospital No. 9 named after G.N.Speransky, Moscow, Russian Federation

Hyper-IgD syndrome, one of the forms of mevalonate kinase deficiency (MKD), is a rare autosomal recessive disorder caused by mutation in the *MVK* gene. The disease usually starts in early age. The most specific clinical manifestation includes recurrent episodes of fever, abdominal pain, diarrhea, vomiting, arthralgia, and lymphadenopathy. However, not all patients present with the typical clinical features of MKD. A retrospective analysis of clinical manifestations and results of therapy of 6 children (4 girls, 2 boys) with MKD is carried out. The first symptoms of the disease manifested during the first 6 months of life in all the patients. All patients suffered from periodical fever, lymphadenopathy (mainly the cervical nodes were involved), abdominal pain, nausea/vomiting. Five patients had diarrhea, sometimes with blood, and one patient suffered from chronic constipation. Rash was observed in 4 patients, myalgia and arthralgia in 4, aphthous stomatitis in 5, and neurological symptoms in 2 patients. One patient developed periorbital edema and eyelid hyperemia during an attack; these symptoms were not described previously. One patient died under conditions of macrophage activation syndrome and amyloidosis. Four of six patients received interleukin-1 inhibitors (anakinra and/or canakinumab), which led to clinical and laboratory remission.

Key words: children, autoinflammatory diseases, periodic fever syndromes, hyper-IgD syndrome, mevalonate kinase, mevalonic aciduria, interleukin-1 inhibitors

For citation: Kozlova A.L., Varlamova T.V., Zimin S.B., Novichkova G.A., Shcherbina A.Yu. Experience gained in the treatment of patients with hyper-IgD syndrome (mevalonate kinase deficiency). Vopr. gematol./onkol. immunopatol. pediatr. (Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology). 2016; 15(1): 46–53. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-46-53

Для корреспонденции:

Козлова Анна Леонидовна, кандидат медицинских наук, врач отделения иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6227
E-mail: annamax-99@mail.ru

Статья поступила 25.01.2016 г., принята к печати 21.03.2016 г.

For correspondence:

Anna L. Kozlova, MD, PhD, Department of Immunology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (49 5) 287-6570, ext. 6227
E-mail: annamax-99@mail.ru

The article was received 25.01.2016, accepted for publication 21.03.2016

В о все более расширяющейся группе аутовоспалительных заболеваний гипер-IgD-синдром является одним из самых полно охарактеризованных. Что же такое гипер-IgD-синдром? К сожалению, название этого редкого синдрома не отражает суть патологии. При подозрении на гипер-IgD-синдром не надо искать возможность определить концентрацию IgD в сыворотке крови, так как этот показатель не поможет подтвердить диагноз, а только лишний раз может завести в диагностический тупик.

Гипер-IgD-синдром – одна из клинических форм дефицита мевалонаткиназы (ДМК). В последнее время все чаще стали появляться предложения об изменении названия синдрома на более корректную и логичную форму, например, мевалонат-ассоциированный периодический синдром (по аналогии с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (cryopyrin-associated periodic syndromes – CAPS) или периодическим синдромом, ассоциированным с рецептором фактора некроза опухоли – tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) [1, 2]. Нам такие предложения кажутся логичными, поэтому в данной статье мы будем далее пользоваться термином синдром ДМК (СДМК).

СДМК является редким заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующимся аутовоспалительными проявлениями и нарушением обмена веществ. СДМК обусловлен мутацией в гене *MVK*, который расположен на длинном плече 12-й пары хромосом и кодирует фермент мевалонаткиназу [3]. В 1984 г. J.van der Meer и соавт. [4] впервые описали 6 пациентов голландского происхождения с периодической лихорадкой, болями в животе и суставах, генерализованной лимфопролиферацией, а также язвами на слизистых полости рта и гениталий и высокой концентрацией IgD в сыворотке крови. Тогда концентрацию IgD считали отличительной чертой этого синдрома и поэтому он получил название синдром гипериммуноглобулинемии D, сейчас же это название более легкого клинического варианта СДМК, в то время как более тяжелый его вариант носит название мевалоновой ацидурии. Концентрация IgD не связана с патогенезом и тяжестью клинических проявлений и не является критерием для постановки диагноза [5–7].

Частота заболевания точно неизвестна, но предположительно составляет 1 : 100 000 населения, с одинаковой встречаемостью у лиц обоего пола [8, 9]. Наибольшее число пациентов описано в Нидерландах, что предполагает этническую предрасположенность к заболеванию в этой стране [10].

Симптомы СДМК являются результатом недостаточного мевалонового фосфорилирования в биосинтезе стерола (рис. 1). Сам по себе избыток мевалоната не способствует развитию воспалительных атак, к ним приводит недостаток изопреноидов [11, 12]. Снижение геранилгеранилпирофосфата приводит к активации каспазы-1 посредством передачи сигналов Rac1 [13].

Каспаза-1 активирует про-интерлейкин-1β (про-IL-1β), а затем IL-1β, который запускает цитокиновый шторм [14]. Все это происходит с участием NLRP3 инфламмасомы, хорошо известной как компонент врожденного иммунитета [15, 16]. Инфламмасомы активируют молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями (damage associated molecular patterns – DAMP), патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns – PAMP), например, липополисахариды или сигналы поврежденных клеток [17]. И это может объяснить, почему в некоторых случаях инфекция, вакцина или стресс играют роль триггерного фактора в развитии СДМК. Сложное взаимодействие провоспалительных цитокинов при СДМК не до конца понятно, но есть экспериментальные данные об активном участии IL-6 в патогенезе СДМК и клинический опыт применения ингибитора IL-6 в лечении СДМК [18, 19].

Понимание патогенеза СДМК открывает новые терапевтические возможности, например, ингибирование Rac1 или контроль концентрации геранилгераниола для уменьшения избыточного синтеза провоспалительного цитокина IL-1 [20].

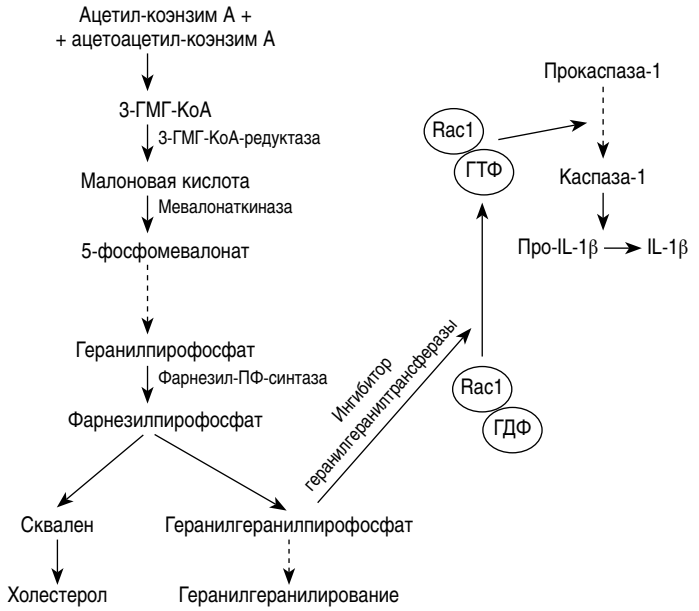

Рис. 1. **Схема предположительного метаболического патогенеза СДМК.**
Здесь и на рис. 6: ГДФ – гуанозиндифосфат; ГТФ – гуанозинтрифосфат; фарнезил-ПФ-синтаза – фарнезилпирофосфатсинтаза.

Пациенты и методы

Под наблюдением в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии (ФНКЦ ДГОИ) им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (Москва) находились 6 пациентов с СДМК в возрасте от 5 лет до 21 года на момент данного исследования (табл. 1). У всех больных диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим методом – выявлением мутации в гене *MVK* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. За время наблюдения 1 больной умер. В данной работе мы делимся собственным опытом ведения этих больных в контексте накопленного мирового опыта.

Индекс AIDAI

Для оценки тяжести течения заболевания, а впоследствии – эффективности проводимой терапии, впервые в нашей стране для пациентов с СДМК был применен индекс AIDAI (Autoinflammatory Disease Activity Index), который позволяет оценить активность, определить прогресс и продолжительность клинической ремиссии. Метод состоит в наблю-

Таблица 1. **Клинико-демографическая характеристика пациентов с СДМК, наблюдавшихся в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России**

Показатель	№ наблюдения					
	1	2	3	4	5	6
Пол	Ж.	М.	Ж.	Ж.	Ж.	М.
Мутация в гене *MVK*	Cys152Arg/Val377Ile	Lys26Lys/Val250Ile	Arg40Leu/Val377Ile	Glu93Glnfs*38/Val277Iso	Cys152Arg/Val377Ile	Gly202Ter/Asn205Asp
Возраст начала заболевания	4 мес	3 мес	1 нед	6 дней	4 мес	5 мес
Возраст начала патогенетической терапии	8 лет	1 год 10 мес	2 года 2 мес	2 года 2 мес	Ребенок умер в возрасте 8 лет до начала терапии ингибитором IL-1	5 лет
Лихорадка	Каждые 28–30 дней	Каждые 7–10 дней	Каждые 10–14 дней	Каждые 14 дней	Каждые 28–30 дней	Каждые 14–20 дней
Длительность лихорадки, дней	3–6	3–7	3–7	3–5	3–6	4–5
Диаметр периферических лимфатических узлов	До 3 см	До 3 см	До 4 см	До 3 см	До 3 см	До 3 см
Селезенка (на сколько см выступает из-под края реберной дуги)	1	1–2	3	0	1	1–2
Печень (на сколько см выступает из-под края реберной дуги)	0	2	1–2	0	0	3
Боли в животе	+/++	+++	+++	+/–	+/++	+++
Тошнота/рвота	+/–	+/–	+/++	+/–	+	+/–
Эрозии ротовой полости	+/–	+/–	+++	–	+/–	++
Нарушения стула	+/++ (диарея)	+/–	+++ (диарея)	+++ (запор)	+/++ (диарея)	+++ (диарея)
Кожные проявления	+++ (сыпь)	–	+/++ (сыпь)	+++ (отек век)	+++ (сыпь)	+++ (сыпь)
Поражение суставов	+++ (артралгии, экссудация)	–	+/++ (артралгии, экссудация)	–	+++ (артралгии, экссудация)	+++ (артралгии, экссудация)
Поражение верхних дыхательных путей	Заложенность носа	Заложенность носа	Заложенность носа	Заложенность носа	Заложенность носа	Заложенность носа
Поражение ЦНС	Эпилепсия, отставание в умственном развитии	–	Эпилепсия, отставание в умственном развитии	–	–	–
IgD, ЕД/л (норма 0–45 ЕД/л)	8	23	32	Не определяли	12	85
Активность мевалоновой кислоты в сыворотке крови/экскреция мевалонлактона с мочой	Нет данных	++/+++	Не обнаружена/+	Не определяли	Нет данных	+++

М. – мужской; Ж. – женский; ЦНС – центральная нервная система.

дении за наличием или отсутствием конкретных симптомов в течение 31 дня (1 мес). Для пациентов с СДМК это лихорадка, боли в животе, тошнота, рвота, диарея, увеличение лимфатических узлов, боли в суставах или в мышцах. Каждый симптом ежедневно оценивают в баллах (от 0 до 3), наличие или отсутствие лихорадки оценивали как 1 или 0 соответственно. Общая сумма всех баллов складывается за весь период наблюдения (31 день). Максимально возможное значение AIDAI при СДМК составляет 496 баллов. Значение AIDAI от 0 до 9 соответствует клинической ремиссии [21].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ, интегрированных в Microsoft Excel 2008.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинические проявления

Первые симптомы СДМК, как правило, появляются в первые месяцы жизни ребенка и носят неспецифический характер. Начало заболевания может имитировать респираторную, кишечную инфекцию.

У всех наблюдавшихся нами больных симптомы появились в первые 6 мес жизни, у двух пациентов – на первой неделе жизни.

Лихорадка

Как правило, эпизоды лихорадки длятся от 3 до 7 дней, но встречаются случаи затяжных приступов с короткими «светлыми» афебрильными промежутками. Лихорадка может быть спровоцирована вирусной инфекцией, стрессом, травмой и т.д. Обычно частота приступов варьирует от одного раза в 2 нед до нескольких раз в год. Во взрослом возрасте обострения становятся реже и менее выражены [22, 23].

У всех наблюдавшихся нами пациентов лихорадка наблюдалась ежемесячно, у 4 детей эпизоды лихорадки возникали каждые 2 нед, у одного ребенка 1 эпизод лихорадки практически «переходил» в другой с небольшим «светлым» афебрильным промежутком в 3–4 дня.

Поражение желудочно-кишечного тракта

Кроме лихорадки, для СДМК характерна симптоматика со стороны желудочно-кишечного тракта: боли в животе, тошнота, рвота, диарея; значительно реже – запоры, желудочно-кишечное кровотечение [24].

У наблюдавшихся нами пациентов тошнота и рвота наблюдались у двух детей. У 4 пациентов наблюдалось разжижение стула во время приступа, вплоть до диареи, иногда с прожилками крови. Одного пациента с рождения беспокоили запоры до 7 дней, что встречается при СДМК крайне редко.

Рис. 2. **Лимфопролиферация, характерная для больных с СДМК в период обострения заболевания** (собственное наблюдение)**.**

Рис. 3. **Сыпь при СДМК в период обострения** (собственные наблюдения)**.**

Рис. 4. **Эрозии слизистой ротовой полости при СДМК в период обострения заболевания** (собственное наблюдение)**.**

Лимфопролиферация

Для СДМК типичны увеличение периферических лимфатических узлов, гепатомегалия и/или спленомегалия во время приступа [24].

У всех наблюдавшихся нами пациентов на фоне приступа отмечалось увеличение периферических лимфатических узлов, в основном шейной группы (рис. 2). Почти у всех пациентов была выявлена спленомегалия во время приступа, умеренная гепатомегалия – только у 3 детей.

Кожные/слизистые проявления

Неспецифическая сыпь на коже может выглядеть как пятнисто-папулезная, эритематозная, кореподобная, васкулитоподобная. Часто приступы сопровождаются появлением эрозий/афт на слизистой ротовой полости, половых органах [25].

Сыпь отмечалась только у 4 из наблюдавшихся нами детей, из них у 3 детей сыпь была яркой, обильной, от пятнисто-папулезной, кореподобной, розеолезной до анулярной (рис. 3). Эрозии/афты на слизистой ротовой полости беспокоили 5 из 6 пациентов, наиболее выраженными были у двух детей (рис. 4). Кожные проявления у наблюдавшихся нами пациентов не ограничивались сыпью: у одного пациента в период приступа развивались выраженный отек и гиперемия верхнего и нижнего века одного или обоих глаз. Отек был настолько сильным, что ребенок не мог открыть пораженный глаз (рис. 5). Насколько нам известно, этот симптом ранее не был описан у пациентов с СДМК.

Поражение опорно-двигательного аппарата

У больных с СДМК встречаются артралгии и/или олигоартикулярный неэрозивный артрит, мышечные боли [26].

Мышечная боль, боли и умеренная экссудация в суставах отмечались у 4 наблюдавшихся нами пациентов.

Рис. 5. **Выраженный отек верхнего и нижнего века левого глаза у пациентки с СДМК в период обострения заболевания** (клиническое наблюдение №4)**.**

Проявления со стороны центральной нервной системы и глаз

У многих больных с СДМК отмечаются разная степень умственной отсталости, эпилепсия. Реже встречаются атаксия, увеит, дистрофия сетчатки [27, 28]. Раздражительность и головная боль во время приступа беспокоят практически всех пациентов [22].

У наблюдавшихся нами пациентов описанной в зарубежной литературе офтальмологической патологии не выявлено. Двое из 6 детей страдали эпилепсией и постоянно принимали противосудорожные препараты, на фоне приступа у них неоднократно отмечались судороги.

Нечастые проявления, осложнения

У некоторых больных с СДМК развивалась почечная недостаточность на фоне прогрессирующего гломерулонефрита [29]. В отличие от средиземноморской лихорадки развитие амилоидоза при СДМК наблюдается довольно редко [30]. На фоне приступов лихорадки зарегистрированы случаи развития синдрома активации макрофагов [31].

Среди наблюдавшихся нами больных развитие амилоидоза почек было зафиксировано у одной пациентки. У нее же отмечалось развитие синдрома активации макрофагов, от которого пациентка умерла в возрасте 8 лет (клиническое наблюдение №5).

Интерес представляет тот факт, что у всех наблюдавшихся нами пациентов отмечалась заложенность носа, которая непосредственно предшествовала развитию приступа и расценивалась пациентами и их родителями как маркер ухудшения состояния. Этот признак также не встретился нам в описании СДМК в мировой литературе.

Изменения лабораторных показателей

Во время приступа СДМК в анализах крови выявляются неспецифические воспалительные изменения: лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), концентрации С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоида А, фибриногена. Как сказано выше, повышение концентрации IgD ранее рассматривали как отличительную черту СДМК, однако этот критерий не является специфическим. Повышение концентрации IgD может наблюдаться при таких заболеваниях, как лимфома Ходжкина, саркоидоз, туберкулез, аспергиллез и многие другие [32]. При этом у многих больных СДМК отмечается нормальная концентрация IgD.

Во время приступа СДМК увеличивается экскреция мевалоновой кислоты с мочой и снижается активность фермента мевалонаткиназы в сыворотке крови, что можно обнаружить при соответствующих лабораторных исследованиях.

Описаны случаи развития нейтропении, гипербилирубинемии, тромбоцитопении, а также повышения активности печеночных трансаминаз [33, 34].

У наблюдаемых нами пациентов незначительное повышение концентрации IgD в крови было обнаружено только у одного пациента (клиническое наблюдение №6). Мевалоновая кислота в моче была обнаружена у одного пациента (клиническое наблюдение №6), а ее производное – мевалонлактон – у двух обследованных на этот показатель пациентов (клинические наблюдения №2 и 3; см. табл. 1).

Таблица 2. **Лабораторные показатели пациентов с СДМК, наблюдавшихся в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, во время обострения заболевания**

Показатель	Значение показателя ($M \pm m$)
СРБ, мг/л	157,3 ± 68,5
СОЭ, мм/ч	84,2 ± 37,4
IgG, г/л	21,8 ± 8,4
Лейкоциты, × 10^9/л	18,4 ± 3,2
Тромбоциты, × 10^9/л	132 ± 69,6

Во время приступа у всех пациентов отмечалось повышение острофазных белков крови, а также концентрации IgG, количества лейкоцитов. У двух пациентов наблюдалась тенденция к тромбоцитопении (табл. 2).

В последние 2 года в литературе стали встречаться описания носителей мутации/мутаций в гене *MVK* без типичной клинической картины СДМК – пигментозный ретинит, порокератоз [27, 35].

Описаны случаи язвенного колита с кишечным кровотечением у младенцев, а также неонатальный гепатит. В связи с отсутствием периодической лихорадки у пациентов их клинический вариант расценивают как ДМК-подобный синдром. На фоне терапии препаратом анакинра отмечалось значительное улучшение состояния этих больных [34, 36–38].

Диагностика СДМК

Диагноз СДМК основывается на данных клинической, лабораторной картины и подтверждается результатами молекулярно-генетического исследования – выявления гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций в гене *MVK*.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с другими аутовоспалительными синдромами – семейной средиземноморской лихорадкой, TRAPS, синдромом Маршалла (PFAPA – лихорадка, афтозный стоматит, фарингит и шейный лимфаденит), юношеским артритом с системным началом, болезнью Бехчета, болезнью Крона [39].

У наблюдавшихся нами детей до установления диагноза СДМК были следующие (ошибочные) диагнозы: генерализованная инфекция, лейкемоидная реакция, синдром Маршалла, кишечная инфекция (сальмонеллез, иерсиниоз). У них также исключали воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит).

Лечение

Лечение СДМК до сих пор остается достаточно серьезной проблемой. Предпринимались безуспешные попытки лечения СДМК азатиоприном, колхицином, циклоспорином А, метотрексатом, такролимусом, талидомидом, ранитидином, высокими дозами внутривенного иммуноглобулина [40].

Современные методы лечения СДМК остаются по-прежнему мультиполярными.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в сочетании с глюкокортикостероидами (ГКС) уменьшают выраженность и продолжительность приступов лихорадки. Этот метод может быть достаточно долго эффективным при нетяжелых формах гипер-IgD-синдрома. Однако со временем в результате длительного применения ГКС развивается множество нежелательных явлений и положительный эффект прежней терапии «угасает» [41].

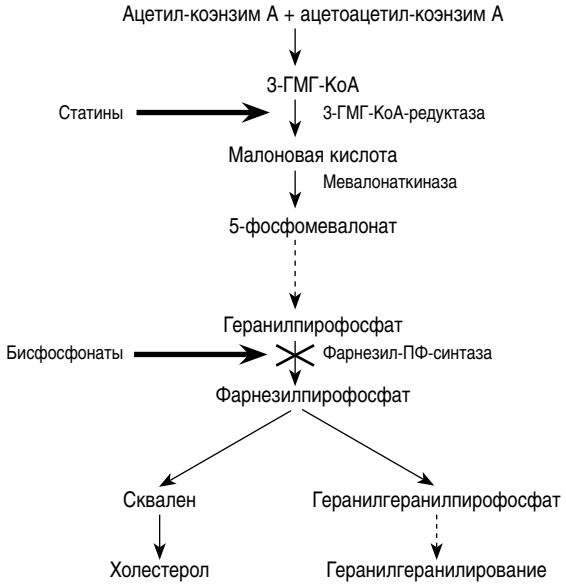

Рис. 6. **Теоретическая схема действия ингибиторов (статины, бисфосфонаты) в метаболическом патогенезе СДМК.**

Большие надежды возлагались на статины (рис. 6). Ингибирование 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (3-ГМГ-КоА)-редуктазы теоретически должно приводить к уменьшению образования мевалоновой кислоты [42], но клиническое исследование у детей с мевалоновой ацидурией было прекращено из-за обострения заболевания у нескольких пациентов [43]. Положительный эффект терапии симвастатином был зафиксирован у 5 из 6 взрослых пациентов с гипер-IgD-синдромом в ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [44]. Другие более поздние исследования вновь продемонстрировали неэффективность статинов [26, 40].

В 2013 г. впервые был описан терапевтический эффект бисфосфоната у 14-летнего подростка с гипер-IgD-синдромом [45]. Однако положительный эффект терапии бисфосфонатами многие ученые рассматривают как случайный, поскольку ингибирование бисфосфонатом фарнезилпирофосфатсинтазы не может привести к изменению концентрации мевалоновой кислоты [10, 46, 47] (см. рис. 6).

Частичное улучшение состояния больных с СДМК было описано на фоне терапии ингибиторами TNF (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб), но с последующим нивелированием изначального положительного эффекта [41, 48].

Кроме того, описаны случаи успешной терапии ингибитором IL-6 (тоцилизумаб) пациентов с СДМК, резистентных к ранее проводимой терапии ингибитором IL-1 [18, 19].

При СДМК дефицит изопреноидов, как конечного продукта, приводит к увеличению секреции IL-1, поэтому терапия ингибиторами IL-1 (анакинра, канакинумаб) была логичным терапевтическим подходом, и у многих пациентов привела к снижению частоты и степени выраженности воспалительных атак вплоть до достижения клинико-лабораторной ремиссии [41, 49–52].

При тяжелых формах СДМК, особенно при прогрессирующей неврологической симптоматике, возможно проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В мировой практике описано по крайне мере 3 случая успешно проведенных аллогенных ТГСК [53–56].

Таблица 3. **Характеристика терапии у пациентов с СДМК, наблюдавшихся в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России**

Препарат	Число пациентов (n = 6)	Отсутствие эффекта	Частичный эффект	Ремиссия (клинико-лабораторная)
НПВП	6	6	0	0
Преднизолон	6	0	6	0
Метотрексат	2	2	0	0
Инфликсимаб	2	1	1	0
Этанерцепт	2	1	1	0
Анакинра	2	0	0	2
Канакинумаб	4	0	0	4

Всем наблюдавшимся нами пациентам была начата патогенетическая терапия с использованием НПВП и ГКС, однако приступы продолжали беспокоить их с прежней частотой и были той же интенсивности, изменилась только их продолжительность. У одного ребенка на фоне терапии ГКС был диагностирован амилоидоз почек, что было подтверждено гистологически, и повышение дозы преднизолона не спасло ребенка от развития почечной недостаточности, синдрома активации макрофагов с анемией, тромбоцитопенией и лейкопенией с последующим агранулоцитозом и летальным исходом (клиническое наблюдение №5).

У двух пациентов усиление терапии с добавлением метотрексата не привело к положительному эффекту. Терапия инфликсимабом позволила у одного больного добиться временного улучшения состояния, а у другого больного оказалась абсолютно неэффективной. Терапия этанерцептом у одного больного привела к частичному улучшению состояния, у другого больного была абсолютно неэффективной (табл. 3).

У 4 из 6 пациентов была начата терапия ингибиторами IL-1 (анакинра и/или канакинумаб), которая позволила добиться улучшения состояния пациентов и достичь клинико-лабораторную ремиссию. Об этом свидетельствует снижение среднего значения индекса AIDAI у этих пациентов в результате терапии канакинумабом: 51 ± 14,6 до начала и 1,75 ± 1,26 на фоне терапии.

Проблема диагностики и лечения СДМК является весьма актуальной не только в нашей стране, но и во всем мире. Наш опыт ведения больных с СДМК говорит о том, что манифестация заболевания, выраженность клинических проявлений могут отличаться у разных пациентов, и ни один лабораторный тест (кроме молекулярно-генетического исследования) не позволяет подтвердить данное заболевание. Поэтому при подозрении на СДМК необходимо, как можно раньше, провести молекулярно-генетическое исследование на предмет выявления мутаций гена *MVK*. Кроме того, наш опыт лечения 4 больных с СМДК показал эффективность терапии этого заболевания с применением ингибитора IL-1 канакинумаба. Раннее выявление и лечение СМДК позволяет не только улучшить прогноз, но и сохранить полноценного социально-адаптированного члена общества в будущем.

Литература/References

1. Stoffels M, van der Meer JW, Simon A. Mevalonate kinase deficiency nomenclature. Rheumatol Int. 2014;34(2):295-6.
2. Stoffels M, Simon A. Hyper-IgD syndrome or mevalonate kinase deficiency. Curr Opin Rheumatol. 2011;23(5):419-23.

3. Козлова АЛ, Барабанова ОВ, Калинина МП, Щербина АЮ. Аутовоспалительные синдромы в педиатрии (обзор литературы и собственные клинические наблюдения). Доктор.Ру. 2015;10(111):38-45. / Kozlova AL, Barabanova OV, Kalinina MP, Shcherbina AYu. Autoinflammatory syndromes in children: literature review and clinical case reports. Doctor.Ru. 2015;10(111):38-45. (In Russian).
4. van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, van Nieuwkoop JA, Meyer CJ, Lobatto S, et al. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. Lancet. 1984; 1(8386):1087-90.
5. Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2006;1:13.
6. Celsi F, Tommasini A, Crovella S. "Hyper-IgD syndrome" or "mevalonate kinase deficiency": an old syndrome needing a new name? Rheumatol Int. 2014;34(3): 423-4.
7. Kostjukovits S, Kalliokoski L., Antila K., Korppi M. Treatment of hyperimmunoglobulinemia D syndrome with biologics in children: review of the literature and Finnish experience. Eur J Pediatr. 2015;174(6):707-14.
8. De Pieri C, Taddio A, Insalaco A, Barbi E, Lepore L, Ventura A, et al. Different presentations of mevalonate kinase deficiency: a case series. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(3):437-42.
9. Houten SM, van Woerden CS, Wijburg FA, Wanders RJ, Waterham HR. Carrier frequency of the V377I (1129G>A) MVK mutation, associated with hyper-IgD and periodic fever syndrome, in the Netherlands. Eur J Hum Genet. 2003;11(2): 196-200.
10. Rigante D, Frediani B, Galeazzi M, Cantarini L. From the Mediterranean to the sea of Japan: the transcontinental odyssey of autoinflammatory diseases. Biomed Res Int. 2013;2013:485103.
11. Frenkel J, Rijkers GT, Mandey SH, Buurman SW, Houten SM, Wanders RJ, et al. Lack of isoprenoid products raises ex vivo interleukin-1beta secretion in hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. Arthritis Rheum. 2002; 46(10):2794-803.
12. Mandey SH, Kuijk LM, Frenkel J, Waterham HR. A role for geranylgeranylation in interleukin-1beta secretion. Arthritis Rheum. 2006;54(11):3690-5.
13. Kuijk LM, Mandey SH, Schellens I, Waterham HR, Rijkers GT, Coffer PJ, et al. Statin synergizes with LPS to induce IL-1beta release by THP-1 cells through activation of caspase-1. Mol Immunol. 2008;45(8):2158-65.
14. Cerretti DP, Kozlosky CJ, Mosley B, Nelson N, Van Ness K, Greenstreet TA, et al. Molecular cloning of the interleukin-1 beta converting enzyme. Science. 1992;256(5053):97-100.
15. Pontillo A, Paoluzzi E, Crovella S. The inhibition of mevalonate pathway induces upregulation of NALP3 expression: new insight in the pathogenesis of mevalonate kinase deficiency. Eur J Hum Genet. 2010;18(7):844-7.
16. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of prolL-beta. Mol Cell. 2002;10(2):417-26.
17. Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. Annu Rev Immunol. 2009;27:229-65.
18. Shendi HM, Devlin LA, Edgar JD. Interleukin 6 blockade for hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. J Clin Rheumatol. 2014;20(2):103-5.
19. Stoffels M, Jongekrijg J, Remijn T, Kok N, van der Meer JW, Simon A. TLR2/TLR4-dependent exaggerated cytokine production in hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. Rheumatology (Oxford). 2015;54(2):363-8.
20. Tricarico PM, Kleiner G, Valencic E, Campisciano G, Girardelli M, Crovella S, et al. Block of the mevalonate pathway triggers oxidative and inflammatory molecular mechanisms modulated by exogenous isoprenoid compounds. Int J Mol Sci. 2014;15(4):6843-56.
21. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J, et al. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. Ann Rheum Dis. 2014;73(12):2168-73.
22. Rigante D, Capoluongo E. The plodding diagnosis of monogenic autoinflammatory diseases in childhood: from the clinical scenery to laboratory investigation. Clin Chem Lab Med. 2011;49(5):783-91.
23. Esposito S, Ascolese B, Senatore L, Bosis S, Verrecchia E, Cantarini L, et al. Current advances in the understanding and treatment of mevalonate kinase deficiency. Int J Immunopathol Pharmacol. 2014;27(4):491-8.
24. Rigante D. The fresco of autoinflammatory diseases from the pediatric perspective. Autoimmun Rev. 2012;11(5):348-56.
25. Rigante D, Cantarini L. Monogenic autoinflammatory syndromes at a dermatological level. Arch Dermatol Res. 2011;303(6):375-80.
26. Bader-Meunier B, Florkin B, Sibilia J, Acquaviva C, Hachulla E, Grateau G, et al. Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients. Pediatrics. 2011;128(1):e152-9.
27. Siemiatkowska AM, van den Born LI, van Hagen PM, Stoffels M, Neveling K, Henkes A, et al. Mutations in the mevalonate kinase (MVK) gene cause nonsyndromic retinitis pigmentosa. Ophthalmology. 2013;120(12):2697-705.
28. Simon A, Kremer HP, Wevers RA, Scheffer H, De Jong JG, Van Der Meer JW, et al. Mevalonate kinase deficiency: evidence for a phenotypic continuum. Neurology. 2004;62(6):994-7.
29. Cailliez M, Garaix F, Rousset-Rouvière C, Bruno D, Daniel L, Chabrol B, et al. Crescentic glomerulonephritis is part of hyperimmunoglobulinemia D syndrome. Pediatr Nephrol. 2006;21(12):1917-8.
30. Obici L, Manno C, Muda AO, Picco P, D'Osualdo A, Palladini G, et al. First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. Arthritis Rheum. 2004;50(9):2966-9.
31. Rigante D, Capoluongo E, Bertoni B, Ansuini V, Chiaretti A, Piastra M, et al. First report of macrophage activation syndrome in hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. Arthritis Rheum. 2007;56(2):658-61.
32. Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, Rolland MO, Delpech M, Grateau G, et al. Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. Rheumatology (Oxford). 2007;46(10): 1597-600.
33. Parvaneh N, Ziaee V, Moradinejad MH, Touitou I. Intermittent neutropenia as an early feature of mild mevalonate kinase deficiency. J Clin Immunol. 2014;34(1):123-6.
34. von Linstow ML, Rosenfeldt V. Neonatal hepatitis as first manifestation of hyperimmunoglobulinemia D syndrome. Case Rep Pediatr. 2014;2014:936890.
35. Zhang SQ, Jiang T, Li M, Zhang X, Ren YQ, Wei SC, et al. Exome sequencing identifies MVK mutations in disseminated superficial actinic porokeratosis. Nat Genet. 2012;44(10):1156-60.
36. Levy M, Arion A, Berrebi D, Cuisset L, Jeanne-Pasquier C, Bader-Meunier B, et al. Severe early-onset colitis revealing mevalonate kinase deficiency. Pediatrics. 2013;132(3):e779-83.
37. Bianco AM, Girardelli M, Vozzi D, Crovella S, Kleiner G, Marcuzzi A. Mevalonate kinase deficiency and IBD: shared genetic background. Gut. 2014;63(8):1367-8.
38. Mulders-Manders CM, Simon A. Hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency: what is new? Semin Immunopathol. 2015;37(4):371-6.
39. Simon A, Bijzet J, Voorbij HA, Mantovani A, van der Meer JW, Drenth JP. Effect of inflammatory attacks in the classical type hyper-IgD syndrome on immunoglobulin D, cholesterol and parameters of the acute phase response. J Intern Med. 2004;256(3):247-53.
40. van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, van der Meer JW, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. Medicine (Baltimore). 2008; 87(6):301-10.
41. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. Ann Rheum Dis. 2013;72(5):678-85.
42. Pappu AS, Bacon SP, Illingworth DR. Residual effects of lovastatin and simvastatin on urinary mevalonate excretions in patients with familial hypercholesterolemia. J Lab Clin Med. 2003;141(4):250-6.

43. Hoffmann GF, Charpentier C, Mayatepek E, Mancini J, Leichsenring M, Gibson KM, et al. Clinical and biochemical phenotype in 11 patients with mevalonic aciduria. Pediatrics. 1993;91(5):915-21.
44. Simon A, Drewe E, van der Meer JW, Powell RJ, Kelley RI, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. Clin Pharmacol Ther. 2004;75(5):476-83.
45. Cantarini L, Vitale A, Magnotti F, Lucherini OM, Caso F, Frediani B, et al. Weekly oral alendronate in mevalonate kinase deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2013; 8:196.
46. Pontillo A, Paoluzzi E, Crovella S. The inhibition of mevalonate pathway induces upregulation of NALP3 expression: new insight in the pathogenesis of mevalonate kinase deficiency. Eur J Hum Genet. 2010;18(7):844-7.
47. Tricarico PM, Girardelli M, Kleiner G, Knowles A, Valencic E, Crovella S, et al. Alendronate, a double-edged sword acting in the mevalonate pathway. Mol Med Rep. 2015;12(3):4238-42.
48. Di Gangi M, Amato G, Converso G, Benenati A, Leonetti C, Borella E, et al. Long-term efficacy of adalimumab in hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. Isr Med Assoc J. 2014;16(10):605-7.
49. Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A, Frenkel J. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. Ann Rheum Dis. 2011;70(12):2155-8.
50. Bodar EJ, van der Hilst JC, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. Neth J Med. 2005;63(7):260-4.
51. Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, Rossi-Semerano L, Bader-Meunier B, Pillet P, et al. Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. Rheumatology (Oxford). 2012;51(10):1855-9.
52. Tsitsami E, Papadopoulou C, Speletas M. A case of hyperimmunoglobulinemia D syndrome successfully treated with canakinumab. Case Rep Rheumatol. 2013; 2013:795027.
53. Chaudhury S, Hormaza L, Mohammad S, Lokar J, Ekong U, Alonso EM, et al. Liver transplantation followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for atypical mevalonic aciduria. Am J Transplant. 2012;12(6):1627-31.
54. Arkwright PD, Abinun M, Cant AJ. Mevalonic aciduria cured by bone marrow transplantation. N Engl J Med. 2007;357(13):1350-1.
55. Giardino S, Lanino E, Morreale G, Madeo A, Di Rocco M, Gattorno M, et al. Long-term outcome of a successful cord blood stem cell transplant in mevalonate kinase deficiency. Pediatrics. 2015;135(1):e211-5.
56. Neven B, Valayannopoulos V, Quartier P, Blanche S, Prieur AM, Debré M, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in mevalonic aciduria. N Engl J Med. 2007;356(26):2700-3.

Информация о соавторах:

Варламова Татьяна Владимировна, научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5410
E-mail: varltatwell@mail.ru

Зимин Сергей Борисович, заведующий отделением педиатрии №1 (иммунология и аллергология) Детской городской клинической больницы №9 им Г.Н.Сперанского Департамента здравоохранения Москвы
Адрес: 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29
Телефон: (499) 259-9490
E-mail: zimin-sb@rambler.ru

Новичкова Галина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора, медицинский директор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 2303
E-mail: gnovichkova@yandex.ru

Щербина Анна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заведующая отделением иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6299
E-mail: shcher26@hotmail.com

Information about co-authors:

Tatyana V. Varlamova, Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 5410
E-mail: varltatwell@mail.ru

Sergey B. Zimin, MD, Head of the Department of Pediatrics No. 1 (Immunology and Allergoloy), Pediatric Municipal Clinical Hospital No. 9 named after G.N.Speransky, Department of Health, Moscow
Address: 29, Shmitovsky proezd, Moscow, 123317, Russian Federation
Phone: (499) 259-9490
E-mail: zimin-sb@rambler.ru

Galina A. Novichkova, MD, PhD, Professor, Deputy Director, Medical Director, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 2303
E-mail: gnovichkova@yandex.ru

Anna Yu. Shcherbina, MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cellular Technologies, Head of the Department of Immunology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6299
E-mail: shcher26@hotmail.com