

Клиническое наблюдение

DOI: 10.15690/pf.v12i4.1428

Т.В. Слепцова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, К.В. Савостьянов², А.А. Пушков¹, Т.М. Бзарова¹, С.И. Валиева¹, О.Л. Ломакина¹, Р.В. Денисова¹, К.Б. Исаева¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Высокая эффективность канакинумаба у пациента с поздно диагностированным криопиринассоциированным синдромом (синдром CINCA)

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 27.06.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

В статье представлено наблюдение диагностированного в поздние сроки тяжелого течения криопиринассоциированного синдрома (синдром CINCA/NOMID). Описано успешное применение моноклональных антител к IL 1 β — канакинумаба — у пациента с хроническим неврологическим кожным и суставным синдромом: уже через 1 нед терапии полностью купировались лихорадка, кожный и болевой синдромы, уменьшились контрактуры в суставах. Через 8 нед лечения у ребенка нормализовались лабораторные показатели активности болезни (СОЭ и СРБ). Через 24 нед полностью восстановились движения в пораженных суставах; сурдологом отмечено улучшение слуха. Приведенный клинический пример демонстрирует высокую эффективность канакинумаба у больного хроническим неврологическим кожным и суставным синдромом и свидетельствует о перспективности терапевтического применения блокатора IL 1 β у пациентов с криопиринассоциированным синдромом, в том числе на поздних стадиях заболевания. Нежелательных явлений на фоне терапии канакинумабом не отмечалось.

Ключевые слова: дети, аутовоспалительные синдромы, CINCA, криопиринассоциированный синдром, канакинумаб, человеческое моноклональное антитело к интерлейкину 1 β .

(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. Высокая эффективность канакинумаба у пациента с поздно диагностированным криопиринассоциированным синдромом (синдром CINCA). *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 456–461. doi: 10.15690/pf.v12i4.1428)

ВВЕДЕНИЕ

Аутовоспалительные заболевания (синдромы) человека (Human Autoinflammatory Disease, HAIDS) — гетерогенная группа редких, генетически детермини-

рованных состояний, характеризующихся непровоцируемыми приступами воспаления и проявляющихся лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных или

T.V. Sleptsova¹, E.I. Alekseeva^{1, 2}, K.V. Savostianov², A.A. Pushkov¹, T.M. Bazarova¹, S.I. Valieva¹, O.L. Lomakina¹, R.V. Denisova¹, K.B. Isaeva¹, E.G. Chistyakova^{1, 2}¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

High Efficiency of Kanakinumabum for a Patient with a Late Diagnosed Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome (CINCA)

The article presents the monitoring of a severe course of CINCA/NOMID syndrome diagnosed at late stages. The use of monoclonal antibodies to IL 1 β — kanakinumabum — in a patient with chronic neurological cutaneous and articular syndrome was successful: fever, cutaneous and pain syndromes were completely stopped, joint contractures decreased after one week of therapy. Laboratory parameters of the child's disease activity (ESR and CRP) became normal after 8 weeks of treatment. Movements in the affected joints recovered completely after 24 weeks; the audiologist noted an improvement in hearing. The above clinical example demonstrates the high efficiency of kanakinumabum for a patient with chronic neurological cutaneous and articular syndrome, and shows the perspective of therapeutic application of IL 1 β blocker for patients with CINCA syndrome including advanced stages of the disease. No adverse effects were noted during kanakinumabum therapy.

Key words: children, autoinflammatory syndromes, CINCA, chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome, kanakinumabum, human monoclonal antibody to 1 β interleukin.

(For citation: Sleptsova T.V., Alekseeva E.I., Savostianov K.V., Pushkov A.A., Bazarova T.M., Valieva S.I., Lomakina O.L., Denisova R.V., Isaeva K.B., Chistyakova E.G. High efficiency of kanakinumabum for a patient with a late diagnosed chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome (CINCA). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 456–461. doi: 10.15690/pf.v12i4.1428)

инфекционных причин [1]. Аутовоспалительные синдромы дебютируют чаще всего в детском возрасте, иногда на первом году жизни, и поэтому в первую очередь являются проблемой педиатрической.

Для большинства аутовоспалительных заболеваний характерно наличие периодически возникающих лихорадочных состояний, сопровождающихся разнообразной системной симптоматикой, включая поражение суставов, кожи, кишечника, глаз. Указанные патологические состояния характеризуются отсутствием аутоантител или антигенспецифических Т лимфоцитов. Ведущим патогенетическим звеном являются гиперактивация системы естественного (антигеннеспецифического) иммунитета и гиперпродукция белков острой фазы реакции (С-реактивного белка, СРБ), сывороточного амилоида А (Serum Amyloid A, SAA) и других, а ведущим медиатором воспаления — интерлейкин (Interleukin, IL) 1 или фактор некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor, TNF) α .

Большинство аутовоспалительных синдромов — это моногенные заболевания (обусловлены мутацией одного гена), наследуемые по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу.

Аутовоспалительные заболевания, связанные с мутациями в гене *NLRP3*, который кодирует белок криопирин, называются криопиринассоциированными периодическими синдромами (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS). Белок *NLRP3* — ключевой в активации клеток врожденного иммунитета (моноцитов и макрофагов) через цитоплазматический мультипротеиновый комплекс, именуемый инфламасомой, — играет важную роль в активации основного провоспалительного цитокина — IL 1β [2] — и развитии системного воспаления.

CAPS имеют аутосомно-доминантный тип наследования и состоят из спектра трех клинических состояний:

- семейный холодовой аутовоспалительный синдром (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS);
- синдром Макла–Уэльса (Muckle-Wells Syndrome, MWS);
- CINCA/NOMID синдром (хронический неврологический кожный и суставной синдром — Chronic Neurologic Cutaneous And Articular Syndrome, CINCA; младенческое мультисистемное воспалительное заболевание — Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID).

По данным регистра EUROFEVER, полученным из 32 стран мира, всего зарегистрировано 152 пациента с CAPS. Известно, что в Российской Федерации с такой формой патологии зарегистрировано 23 пациента [3].

В настоящее время криопиринассоциированные синдромы рассматриваются как клинические варианты одной болезни с различной выраженностью признаков и степенью тяжести патологического процесса и исхода, при этом FCAS является самой легкой, CINCA/NOMID — наиболее тяжелой формой, а MWS занимает промежуточное положение.

Общими в клинической картине CAPS, кроме лихорадки, являются кожные, неврологические, офтальмологические и суставные проявления, которые характеризуются ранним началом (как правило, на первом году жизни). Лихорадка эпизодическая рецидивирующая или персистирующая.

Кожный синдром при CAPS представляет собой уртикарные высыпания, локализующиеся на различных участках туловища и конечностях.

Неврологическая симптоматика обусловлена поражением центральной и периферической нервной системы, разнообразна по проявлениям и тяжести в зависи-

мости от варианта CAPS, варьирует от головных болей, нарушения слуха, повышения внутричерепного давления до развития менингита [4].

Офтальмологические признаки включают конъюнктивит, увеит, иногда отек диска зрительного нерва и его атрофию.

Кроме того, отмечается широкий спектр поражения суставов — от артралгий до тяжелой артропатии с вовлечением крупных суставов, чаще коленных, приводящей к гипертрофии с деформацией сустава и функциональным нарушениям.

В то же время современное развитие клинической медицины, медицинской генетики и фармакологии позволило создать препарат, способный предотвратить развитие тяжелых необратимых осложнений и инвалидизацию детей с синдромом CAPS.

В приведенном ниже клиническом наблюдении представлен опыт успешного применения канакинумаба у больного с тяжелым течением криопиринассоциированного синдрома (синдром CINCA/NOMID).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больной Т., возраст 13 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей в течение 9 мес.

Анамнез. Мальчик родился от 3-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, срочных родов. Вес ребенка при рождении 2840 г, длина тела 52 см, оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. После рождения по данным аудиометрии у мальчика выявлен риск развития тугоухости; ребенок наблюдался у невролога по месту жительства с диагнозом гипертензионно-гидроцефального синдрома. Профилактические прививки проводились согласно календарю. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

С 3 мес у ребенка отмечалась рецидивирующая пятнисто-папулезная сыпь. Мальчик наблюдался педиатром, аллергологом по месту жительства: состояние расценивалось как хроническая рецидивирующая крапивница. В возрасте 10 мес у ребенка появились немотивированные подъемы температуры до субфебрильных, с 2 лет — до фебрильных цифр.

При лабораторном обследовании регистрировалось повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 130 мм/ч, сывороточной концентрации СРБ до 12 норм. В возрасте 4 лет мальчик перенес менингоэнцефалит, после чего отмечались эпилептические приступы с частотой 1 раз в 2 мес. В возрасте 11 лет после травмы коленного сустава у пациента развился двусторонний гонит. В этом же возрасте у ребенка впервые было отмечено снижение слуха, сурдологом по месту жительства диагностирована нейросенсорная тугоухость.

С целью уточнения диагноза и проведения лечения ребенок был направлен на госпитализацию в ревматологическое отделение ФГБНУ «Научный центр здоровья детей».

В возрасте 12 лет (сентябрь, 2014) пациент госпитализирован в ревматологическое отделение ФГБНУ «НЦЗД» для обследования.

При поступлении состояние ребенка расценивалось как средней тяжести. Тяжесть состояния обусловлена общей слабостью, вялостью, лихорадкой, ограничением движений в правом коленном суставе.

При осмотре обращали на себя внимание фенотипические особенности: голова гидроцефальной формы, выступающие лобные бугры. У ребенка отмечалась задержка психомоторного развития. На коже лица и туло-

Рис. 1. Пациент до терапии канакинумабом
А — общий вид ребенка,
Б — пятнисто-папулезная сыпь

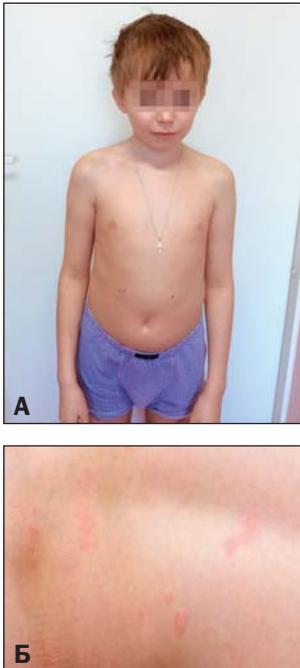


Рис. 2 А, Б. Экссудативно-пролиферативные изменения и контрактуры в правом коленном суставе до терапии канакинумабом

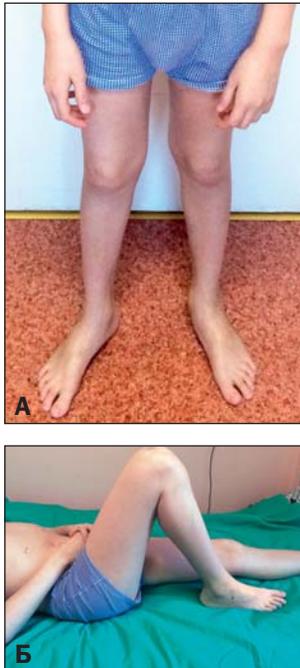


Рис. 3. Ограничение движений в тазобедренных суставах до терапии канакинумабом



вища — пятнисто-папулезная сыпь. При осмотре были выявлены деформации, ограничение движений в тазобедренных суставах, припухлость и ограничение движений в правом коленном суставе, тугоподвижность в грудном и шейном отделе позвоночника (рис. 1–5).

Лабораторные исследования. В клиническом анализе крови отмечались гипохромная анемия — гемоглобин 105 г/л, повышение СОЭ до 100 мм/ч; в иммунологическом анализе — повышение сывороточного уровня СРБ до 43 мг/л (норма до 5), IgG до 48,6 г/л (норма до 15,5; табл.).

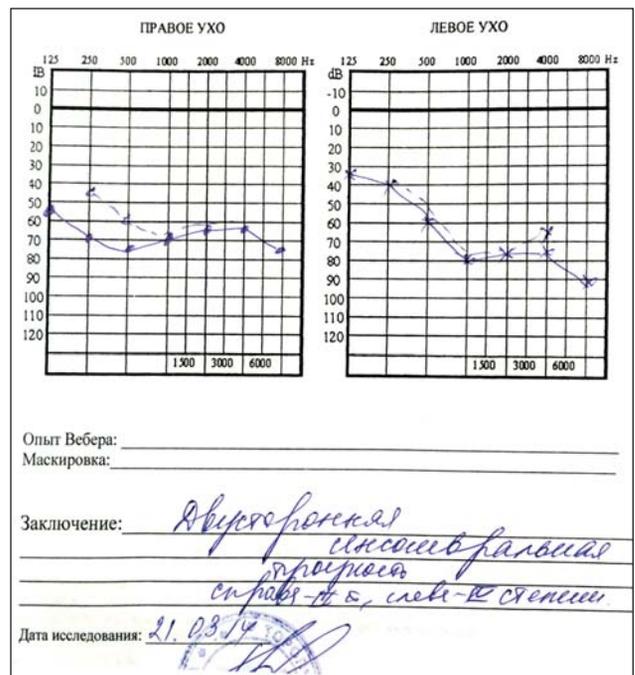
Инструментальные исследования. Ребенку проведена компьютерная томография позвоночника: выявлены кифоз грудного отдела позвоночника со снижением высоты тел Th4–8 позвонков, клиновидная деформация (компрессионный перелом) тела Th6 позвонка.

По данным денситометрии определялось снижение минеральной плотности костной ткани на уровне поясничного отдела позвоночника (z-score = -2,6).

Рис. 4. Ограничение движений в позвоночнике до терапии канакинумабом



Рис. 5. Аудиограмма пациента Т. до терапии канакинумабом



Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: органическое поражение с признаками атрофических изменений полушарий головного мозга; расширение наружных и внутренних ликворных пространств; бульбообразное расширение внутренних слуховых проходов без признаков атрофических изменений улитковых нервов.

По данным электроэнцефалограммы во сне зарегистрирована диффузная эпилептиформная активность в виде комплексов «пик-волна» без четкого регионального начала, низкой степени синхронизации с амплитудным преобладанием в правой теменно-затылочной области.

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни на фоне терапии канакинумабом у больного Т.

Показатели	До начала терапии канакинумабом	Через 1 нед терапии канакинумабом	Через 8 нед терапии канакинумабом	Через 24 нед терапии канакинумабом
Лихорадка, °С	38,0	Нет	Нет	Нет
Сыпь	+	Нет	Нет	Нет
Число суставов с активным артритом	1	0	0	0
Число суставов с ограничением функции	5	4	2	2
СОЭ (мм/ч)	100	32	12	8
Нв (г/л)	105	112	120	131
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л)	234	254	269	252
Лейкоциты ($\times 10^9$ /л)	14	11,4	8,58	7,8
СРБ (мг/л; N до 5)	43	12	5	3
IgG (г/л; N 7,6–15,5)	48,6	42	20	16

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Осмотр специалистами. Мальчик осмотрен офтальмологом: выявлена частичная атрофия зрительного нерва.

В связи с подозрением на аутовоспалительный синдром ребенок консультирован ЛОР-врачом и сурдологом: диагностирована двусторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость — 3-й степени справа, 4-й степени слева.

Учитывая данные клинической картины (лихорадка, сыпь, артрит, поражение центральной нервной системы, нейросенсорная тугоухость), у пациента заподозрен синдром CINCA.

Генетический анализ. Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы все кодирующие экзоны и прилегающие интронные области гена *NLRP3*. Анализ проводили на геномном секвенаторе ABI Prism 3500xl (Applied Biosystems, США) со встроенным программным обеспечением Sequencing Analysis Software version 5.4. Анализ геномных вариантов проводили с использованием программного обеспечения Alamut Visual. Выявлена нуклеотидная замена с.2173C>A, расположенная в экзоне 05 гена *NLRP3*.

Мутация ранее не описана в одноименных базах данных (HGMD, SwissProt и др.).

На основании данных анамнеза, клинической картины, а также результатов проведенного лабораторного и инструментального обследования, включая секвенирование гена *NLRP3*, ребенку был установлен диагноз: «Криопиринассоциированный периодический синдром, тяжелая форма (синдром CINCA/NOMID)».

Учитывая достоверный диагноз синдрома CINCA, выраженную инвалидизацию ребенка и неблагоприятный прогноз, было принято решение о назначении патогенетической терапии.

Лечение. Традиционные терапевтические мероприятия у пациентов с CAPS заключались в предупреждении воздействия холода и назначении нестероидных противовоспалительных препаратов. У отдельных больных была продемонстрирована эффективность этанерцепта в отношении суставных проявлений, однако не было отмечено его влияния на сыпь, лихорадку и лабораторные показатели (белки острой фазы).

В настоящее время основными препаратами для лечения являются ингибиторы IL 1, показавшие быстрое и значительное уменьшение всех симптомов.

Препаратом нашего выбора стал канакинумаб в дозе 2 мг/кг массы тела каждые 8 нед.

Через 1 нед после первой инъекции канакинумаба у ребенка полностью купировались лихорадка, кожный и суставной синдромы, уменьшились контрактуры в суставах, снизились лабораторные показатели активности болезни: СОЭ 17 мм/ч, сывороточный уровень СРБ 12 мг/л (см. табл.). Через 8 нед лабораторные показатели активности болезни (СОЭ и СРБ) нормализовались. Через 24 нед полностью восстановились движения в пораженных суставах; сурдологом отмечено улучшение слуха (рис. 6, 7). Эпилептических приступов за время терапии канакинумабом зафиксировано не было.

В течение 15 мес ребенок постоянно получал канакинумаб. Побочных эффектов терапии не отмечено.

Результаты. Анализ представленного клинического случая демонстрирует успешное применение канакинумаба для подкожного введения в дозе 2 мг/кг массы тела каждые 8 нед в лечении тяжелого криопиринассоциированного синдрома, диагностированного в поздние сроки. Терапия канакинумабом позволила не только купировать лихорадку, сыпь, воспалительные изменения в суставах, восстановить функциональную активность пациента, но и способствовала улучшению слуха и купированию эпилептических приступов у ребенка, улучшению качества жизни.

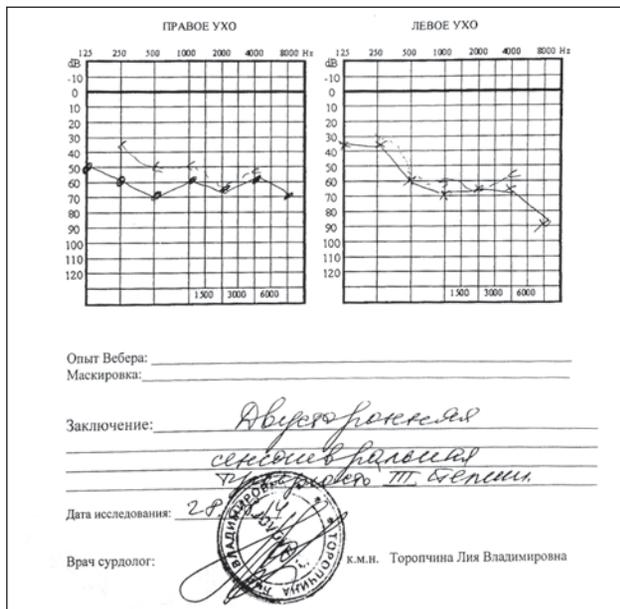
ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнеза болезни ребенка, а именно возраста дебюта заболевания, наличия системной воспалительной реакции, кожного и суставного синдромов, неврологической симптоматики, поражения

Рис. 6. Общий вид пациента на фоне терапии канакинумабом



Рис. 7. Аудиограмма пациента Т. на фоне терапии канакинумабом



органов зрения и слуха, позволил заподозрить, а молекулярно-генетическое исследование — подтвердить диагноз редкого наследственного заболевания — синдрома CINCA. Несмотря на то, что заболевания из указанной группы относятся к редкой патологии (частота встречаемости 1:1000–100 000), реальный шанс встретить пациента с подобной болезнью есть у каждого практикующего педиатра, в том числе в России.

Значительное число диагностических ошибок и позднее распознавание указанных заболеваний обусловлено многими объективными и субъективными причинами, в том числе недостаточной осведомленностью врачей-педиатров об этой патологии и недоступностью генетической диагностики синдромов.

Кроме того, анализ ряда исследований показал, что генетический анализ подтверждает лишь 30–40% клинически установленных диагнозов [5].

Ген *NLRP3* расположен в хромосомной области 1q44 и кодирует один из доменов макромолекулярного комплекса *NLRP3*-инфламмосомы [6]. Известно, что большинство описанных мутаций, приводящих к развитию криопиринассоциированных периодических синдромов, расположено внутри или в непосредственной близости от области, кодирующей NOD-домен *NLRP3*-инфламмосомы, который отвечает за процессы ее активации. Данные мутации оказывают влияние на конформационную структуру элементов *NLRP3*-инфламмосомы, что в свою очередь приводит к ее неконтролируемой самоактивации и запуску каскада воспаления с высвобождением свободного IL 1. Большинство мутаций являются миссенс-мутациями и наследуются по аутосомно-доминантному типу. Однако, в случае синдрома CINCA/NOMID выявляется большой процент спорадических мутаций в гене *NLRP3*, также встречаются случаи соматического мозаицизма [7, 8].

Постановка диагноза CAPS основывается прежде всего на данных клинической картины, в то время как выявление мутаций, которые приводят к развитию той или иной формы CAPS, а также наиболее полная информация о цитокиновом профиле, полученная в ходе биохимических исследований, позволяют проводить анализ фенотипических корреляций у таких больных. Кроме того, стоит подчеркнуть, что наиболее важным этапом при анализе

функциональной значимости неописанных ранее мутаций являются эксперименты на клеточных моделях [9].

Мутация *c.2173C>A*, выявленная у пациента, расположена в экзоне 05 гена *NLRP3* в области, содержащей изменения, которые приводят к развитию синдрома CINCA/NOMID.

По данным *silico*-анализа патогенность мутации *c.2173C>A* не известна.

В настоящее время проводится изучение клинической значимости данной мутации в исследованиях *in vitro*.

В последние годы достигнуты определенные успехи в изучении генетической основы и патогенеза аутовоспалительных синдромов, усовершенствованы подходы к их лечению.

Представленный клинический случай тяжелого течения синдрома CAPS демонстрирует высокую эффективность терапии канакинумабом в купировании острого воспалительного процесса у пациента с синдромом CINCA.

Выбор тактики лечения был оправдан. Клинические исследования установили центральную роль IL 1 при CAPS-синдромах [10–12]. Применение ингибиторов IL 1 (анакинра, канакинумаб, рилонацепт) является единственным на сегодняшний день эффективным методом терапии, по сути, — терапией «спасения».

Канакинумаб — полностью гуманизированное анти-IL 1 β моноклональное антитело, которое селективно связывается с растворимым IL 1 β . Канакинумаб является единственным блокатором IL 1, зарегистрированным в Российской Федерации по показанию «синдром CAPS».

Начальные клинические исследования эффективности блокаторов IL 1 и более поздние исследования с длительным наблюдением, проведенные главным образом у пациентов с семейной холодовой крапивницей и синдромом Макла–Уэльса, продемонстрировали быстрое купирование основных клинических симптомов, в том числе сыпи, головной боли, лихорадки, боли в суставах, а также снижение лабораторных показателей активности у 64–97% пациентов [13–17].

Канакинумаб индуцировал полный ответ в открытой фазе 48-недельного исследования, включающего 35 пациентов с CAPS (31 — с синдромом Макла–Уэльса, 4 — с синдромом CINCA/NOMID). В рандомизированную фазу у 81% пациентов в группе плацебо развилось обострение заболевания, в то время как у всех больных, продолживших терапию канакинумабом, сохранялась стадия ремиссии [13].

Опыт двухлетнего наблюдения 166 пациентов с CAPS, лечившихся канакинумабом, показал его долгосрочную эффективность [17]. Кроме того, у пациентов с уже развившейся неврологической симптоматикой и глухотой на фоне блокады IL 1 отмечалась регрессия неврологических нарушений [14, 18, 19].

Одной из причин гибели пациентов с синдромом CAPS является амилоидоз. IL 1 — индуктор синтеза SAA, уровень которого повышается при аутовоспалительных синдромах. При отсутствии лечения CAPS приводит к почечной недостаточности в связи с отложением амилоидных депозитов, что является смертельным. Терапия блокатором IL 1 заметно снижает синтез SAA, улучшает функцию почек и, соответственно, прогноз [20–22].

Мировой опыт успешного применения блокаторов IL 1 у пациентов с различными вариантами криопиринассоциированного синдрома дал основание назначить ребенку канакинумаб для подкожного введения в дозе 2 мг/кг массы тела в течение 8 нед (препарат Иларис, Novartis Pharma, Швейцария; лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения). Аллергической реакции

на введение канкинумаба у мальчика не было, инъекции препарата ребенок переносил хорошо.

Анализ терапевтической эффективности показал, что у ребенка с длительным периодом болезни (12 лет) назначение канакинумаба позволило уже через 1 нед значительно снизить активность заболевания, а через 8 нед — купировать островоспалительные изменения в пораженных органах и тканях. Использование канакинумаба обеспечило восстановление функции в суставах, улучшение слуха, нормализацию лабораторных показателей активности, возвращение ребенка к полноценной жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наблюдения позволяют сделать вывод, что назначение канакинумаба пациентам с синдромом CAPS приводит к ремиссии болезни, снижает степень инвалидизации у больных с длительным тяжелым течением, улучшает качество и прогноз жизни детей и их семей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (2): 55–64.
2. Agostini L., Martinon F., Burns K., McDermott M. F., Hawkins P. N., Tschopp J. NALP3 forms an IL-1-beta processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells auto-inflammatory disorder. *Immunity*. 2004; 20: 319–25.
3. URL: https://www.printo.it/eurofever/eurofever_results.asp
4. Kitley J. L., Lachmann H. J., Pinto A., Ginsberg L. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology*. 2010; 74: 1267–70.
5. Hedrich C. M., Bruck N., Paul D., Hahn G., Gahr M., Rosen-Wolff A. «Mutationnegative» familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) in an 8-year-old boy: clinical course and functional studies. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 2629–36.
6. Hoffman H. M., Mueller J. L., Broide D. H., Wanderer A. A., Kolodner R. D. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nature Genet*. 2001; 29: 301–305.
7. Arostegui J. I., Lopez Saldana M. D., Pascal M., Clemente D., Aymerich M., Balaguer F., Goel A., Fournier del Castillo C., Rius J., Plaza S., Lopez Robledillo J. C., Juan M., Ibanez M., Yague J. A somatic NLRP3 mutation as a cause of sporadic case of chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome/neonatal-onset multisystem inflammatory disease: Novel evidence of the role of low-level mosaicism as the pathophysiologic mechanism underlying mendelian inherited diseases. *Arthritis Rheum*. 2010 Apr; 62 (4): 1158–66.
8. Tanaka N., Izawa K., Saito M. K. et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum*. 2011; 63: 3625–3632.
9. Saito M., Fujisawa A., Nishikomori R., Kambe N., Nakata-Hizume M., Yoshimoto M. et al. Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 3579–85.
10. Gattorno M., Piccini A., Lasiglie D., Tassi S., Brisca G., Carta S. et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 1505–15.
11. Gattorno M., Tassi S., Carta S., Delfino L., Ferlito F., Pelagatti M. A. et al. Pattern of interleukin-1beta secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 3138–48.
12. Goldbach-Mansky R., Dailey N. J., Canna S. W., Gelabert A., Jones J., Rubin B. I. et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

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

Т. В. Слепцова — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Centocor.

О. Л. Ломакина, К. Б. Исаева, Е. Г. Чистякова, К. В. Савостьянов, А. А. Пушков — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med*. 2006; 355: 581–92.

13. Lachmann H. J., Kone-Paut I., Kuemmerle-Deschner J. B., Leslie K. S., Hachulla E., Quartier P. et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2416–25.

14. Kitley J. L., Lachmann H. J., Pinto A., Ginsberg L. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology*. 2010; 74: 1267–70.

15. Kone-Paut I., Lachmann H. J., Kuemmerle-Deschner J. B., Hachulla E., Leslie K. S., Mouy R. 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: R202.

16. Kuemmerle-Deschner J. B., Ramos E., Blank N., Roesler J., Felix S. D., Jung T. 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: R34.

17. Kuemmerle-Deschner J. B., Hachulla E., Cartwright R., Hawkins P. N., Tran T. A., Bader-Meunier B. et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 2095–102.

18. Ahmadi N., Brewer C. C., Zalewski C., King K. A., Butman J. A., Plass N. et al. Cryopyrin-associated periodic syndromes: otolaryngologic and audiological manifestations. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 145: 295–302.

19. Klein A. K., Horneff G. Improvement of sensorineural hearing loss in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra. *Klin Padiatr*. 2011; 222: 266–8.

20. Ait-Abdesselam T., Lequerre T., Legallicier B., Francois A., Le Loet X., Vittecoq O. Anakinra efficacy in a Caucasian patient with renal AA amyloidosis secondary to cryopyrin-associated periodic syndrome. *Joint Bone Spine*. 2011; 77: 616–7.

21. Kuemmerle-Deschner J. B., Tyrrell P. N., Koetter I., Wittkowski H., Bialkowski A., Tzaribachev N. et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2011; 63: 840–9.

22. Thornton B. D., Hoffman H. M., Bhat A., Don B. R. Successful treatment of renal amyloidosis due to familial cold autoinflammatory syndrome using an interleukin-1 receptor antagonist. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49: 477–81.