

Ингибитор интерлейкина 1 канакинумаб в лечении криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS). Клинический опыт

Салугина С.О.¹, Федоров Е.С.¹, Кузьмина Н.Н.¹, Захарова Е.Ю.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А;

²115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1

Основным медиатором для криопирин-ассоциированных периодических синдромов (Cryopyrin Associated Periodic Syndrome – CAPS) является интерлейкин (ИЛ) 1β. В связи с этим в мире накапливается опыт применения ИЛ1-ингибиторов у пациентов с CAPS. Канакинумаб одобрен FDA и EMEA с 2009 г. для лечения CAPS, в Российской Федерации препарат зарегистрирован для применения при CAPS с 2011 г. Показана высокая эффективность и хорошая переносимость канакинумаба у пациентов с CAPS.

Цель исследования – представить российский опыт применения ИЛ1-ингибитора канакинумаба у детей с CAPS.

Материал и методы. В исследование включено 6 пациентов с CAPS: 4 с Muckle – Wells Syndrome (MWS) и 2 с синдромом Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (CINCA/NOMID), среди них было 5 больных женского пола в возрасте от 3,5 до 40 лет и 1 пациент мужского пола 17 лет. У 2 пациенток (дочери 17 лет и матери 40 лет) констатирован семейный случай MWS. Давность заболевания составила от 3,5 до 33 лет. У всех пациентов проведен молекулярно-генетический анализ на мутацию гена NLRP3(CIAS1). У 4 больных с MWS выявлены мутации Thr436Ile и Thr438Ile, у матери и дочери – Thr350Met, у 2 больных с CINCA/NOMID мутаций не обнаружено. На момент исследования 1 больная с MWS принимала глюкокортикоиды (ГК) в дозе 0,1 мг/кг, остальные получали симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными препаратами. Канакинумаб вводили каждые 8 нед подкожно в дозе 4 мг/кг при массе тела <15 кг, в дозе 2 мг/кг при массе тела >15 кг. К настоящему времени 2 больных с MWS получили 7 инъекций препарата (48 нед наблюдения), 2 больных с CINCA/NOMID – 6 инъекций (40 нед наблюдения) и 2 пациента с MWS – 2 инъекции (10 нед наблюдения).

Результаты исследования. У всех пациентов отмечено достоверное клиническое улучшение: нормализация самочувствия, купирование лихорадки, сыпи, глазных симптомов, снижение уровня острофазовых маркеров. Эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. У пациентки с MWS удалось полностью отменить ГК. Нежелательных явлений не выявлено ни в одном случае.

Выводы. Опыт применения канакинумаба у пациентов с CAPS показал высокую эффективность и хорошую переносимость препарата. Более медленным оказалось снижение острофазовых маркеров у пациентов с синдромом CINCA/NOMID – наиболее тяжелой разновидностью CAPS.

Ключевые слова: криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS); лечение; канакинумаб; ингибиторы интерлейкина 1.

Контакты: Светлана Олеговна Салугина; pafon1@yandex.ru

Для ссылки: Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН, Захарова ЕЮ. Ингибитор интерлейкина 1 канакинумаб в лечении криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS). Клинический опыт. Современная ревматология. 2014;(4):17–24.

The interleukin 1 inhibitor canakinumab in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): clinical experience

Salugina S.O.¹, Fedorov E.S.¹, Kuzmina N.N.¹, Zakharova E.Yu.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

²Research Center of Medical Genetics, Russian Academy of Medical Genetics, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

²1, Moskvorechye St., Moscow 115478

Interleukin (IL) 1β is a major mediator of cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). In this connection, the experience with IL-1 inhibitors used in patients with CAPS is being accumulated worldwide. Canakinumab was approved by FDA and EMEA in 2009 to treat CAPS and registered in the Russian Federation for this in 2011. The drug has been shown to be highly effective and well tolerated by patients with CAPS. **Objective:** to present Russia's experience in using the IL-1 inhibitor canakinumab in children with CAPS.

Subjects and methods. The trial enrolled 6 CAPS patients, including 4 with Muckle-Wells Syndrome (MWS) and 4 with chronic infantile onset neurologic cutaneous articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease (CINCA/NOMID), among whom there were 5 female patients aged 3.5 to 40 years and 1 male patient aged 17 years. Two patients (a 17-year-old daughter and her 40-year-old mother) were stated to have a familial MWS case. The duration of the disease was 3.5 to 33 years. All the patients underwent a molecular genetic analysis for mutations in the NLRP3 (CIAS1) gene. Four patients with MWS were found to have Thr436Ile and Thr438Ile mutations; the mother and her daughter had Thr350Met mutations; no mutations were detected in 2 patients with CINCA/NOMID. At the study, one female patient with MWS took gluco-

corticoids (GC) in a dose of 0.1 mg/kg; the others received symptomatic therapy with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Canakinumab was injected subcutaneously every 8 weeks in a dose of 4 mg/kg for patients with a body weight of <15 kg and in a dose of 2 mg/kg for those with a body weight of >15 kg. By now, 2 patients with MWS received 7 injections of the drug (a 48-week follow-up); 2 patients with CINCA/NOMID had its 6 injections (a 40-week follow-up) and 2 patients with MWS had 2 injections (a 10-week follow-up).

Results. All the patients showed a significant clinical improvement: recovery; elimination of fever, rash, and eye symptoms; and a reduction in the levels of acute-phase markers. The effect retained throughout the follow-up. GC could be completely discontinued in the female patient with MWS. No adverse events were observed in any case.

Conclusion. The experience in using canakinumab in the patients with CAPS showed the high efficacy and good tolerability of the drug. The decrease in acute-phase markers was slower in the patients with CINCA/NOMID, the most severe form of CAPS.

Key words: cryopyrin-associated periodic syndrome; treatment; canakinumab; interleukin-1 inhibitors.

Contact: Svetlana Olegovna Salugina; pafon1@yandex.ru

For reference: Salugina SO, Fedorov ES, Kuzmina NN, Zakharova EYu. The interleukin 1 inhibitor canakinumab in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): clinical experience. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;(4):17–24.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-17-24>

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin Associated Periodic Syndrome – CAPS) представляют собой группу редких врожденных аутовоспалительных заболеваний, которая включает: 1) семейный холодовой аутовоспалительный синдром/семейную холодовую крапивницу (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria – FCAS/FCU); 2) синдром Макла – Уэльса (Muckle – Wells Syndrome – MWS); 3) хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease – CINCA/NOMID). Основные характеристики каждого из указанных синдромов представлены на рис. 1.

Все три заболевания наследуются по аутосомно-доминантному типу и обусловлены мутацией гена *CIAS1*, известного также как *NALP3*, *PYPAF1*, *CATERPILLER1.1*, *NLRP3* [1–4]. Ген расположен на длинном плече 1-й хромосомы и кодирует белок криопирин. Его мутация приводит к нарушению функционирования NLRP3-инфламмосомы, гиперактивации системы интерлейкина (ИЛ) 1 и развитию системного воспаления [5]. Мутация гена *CIAS1* (*NLRP3*) обнаруживается у 60% пациентов с CAPS, у 50–70% с MWS и 65–75% с синдромом CINCA/NOMID. Большинство случаев CINCA/NOMID – спорадические, хотя описаны и семейные случаи.

Перечисленные синдромы характеризуются ранним началом (как правило, на 1-м году жизни), рецидивирующей или персистирующей лихорадкой, уртикарной сыпью, широким спектром поражения суставов – от артралгий до рецидивирующего и персистирующего артрита при тяжелых вариантах, а также (для MWS и CINCA/NOMID) поражением ЦНС и периферической нервной системы. В настоящее время они рассматриваются как клинические варианты одного заболевания с различными выраженностью признаков, степенью тяжести патологического процесса и исходом, при этом FCAS/FCU считается самой

легкой формой, MWS занимает промежуточное положение, а CINCA/NOMID является самым тяжелым.

CAPS – истинно орфанные заболевания, частота их составляет 1–2 на 1 млн в США, однако в отдельных регионах, например во Франции, этот показатель более 1 на 360 тыс. В Германии ежегодно среди детей до 16 лет регистрируется от 2 до 7 новых случаев CAPS [4–6]. MWS – редкая патология, например, в США зарегистрированы единичные пациенты, в то время как в Европе их несколько десятков. Ввиду редкости этих заболеваний и недостаточной осведомленности о них врачей, по некоторым данным, до 44% пациентов с FCAS первоначально наблюдаются с неправильным диагнозом [7]. Однако если в прежние годы правильный диагноз устанавливали с задержкой до 40 лет, то в настоящее время этот период сократился до 1 года, что свидетельствует о большей информированности врачей об этих редких заболеваниях [8].

Диагностика CAPS чрезвычайно трудна в связи с тем, что приходится исключать большое число состояний, имеющих схожие с CAPS проявления. Это инфекционные, онкогематологические процессы, другие аутовоспалительные и ревматические заболевания, в том числе системный ювенильный артрит. Кроме того, формирование основных симптомов,



FCAS/FCU:

- ранний возраст дебюта;
- лихорадка, индуцированная холодом;
- сыпь по типу крапивницы;
- артралгии, конъюнктивит



MWS:

- семейные случаи, начало в разном возрасте;
- лихорадка, уртикарная сыпь, нейросенсорная тугоухость, артралгии/артриты, конъюнктивит/увеит;
- риск амилоидоза 20–40%, почечная недостаточность



Синдром CINCA/NOMID:

- раннее начало, обычно нет семейных случаев;
- лихорадка, уртикарная сыпь;
- суставные изменения, диспропорциональность развития, отставание в психомоторном развитии;
- прогрессирующая нейросенсорная тугоухость, тяжелое поражение ЦНС, увеит;
- риск амилоидоза 25%, ранняя смерть

Рис. 1. Общая характеристика криопирин-ассоциированных периодических синдромов

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Применение канакинумаба у больных CAPS в разных исследованиях

Источник	Тип исследования	Число больных	
		n	полный ответ, %
H. Lachmann и соавт., 2009 [26]	Двойное слепое рандомизированное	35	97
J.V. Kuemmerle-Deschner и соавт., 2011 [28]	Открытое мультицентровое III фазы	166	78
R. Goldbach-Mansky и соавт., 2012 [29]	Открытое	6	5/6
H. Hoffman и соавт., 2012 [32]	Отдаленная безопасность	234	—
R. Caorsi и соавт., 2013 [30]	Клиническая практика	13	—

специфичных для CAPS (нейросенсорной тугоухости, амилоидоза с поражением почек и др.), может происходить уже во взрослом состоянии, при этом начало болезни нередко приходится на очень ранний возраст (первые годы жизни).

В обзоре, посвященном CAPS, J. Kuemmerle-Deschner и I. Haug [4] провели детальный анализ клинических проявлений CAPS. Выделены основные симптомы, обусловленные развитием системного воспаления и характеризующиеся следующими изменениями: кожные, мышечные и суставные, глазные изменения, прогрессирующая потеря слуха, скелетные проявления, поражение ЦНС. Кроме того, указаны проявления, которые могут отмечаться практически ежедневно с начала заболевания и длительно на всем его протяжении как в детстве, так и во взрослом состоянии: лихорадка, головная боль, артралгии/артриты, миалгии, абдоминальная боль, уртикарная сыпь, конъюнктивит, утомляемость. К отдаленным нарушениям относят нейросенсорную тугоухость, снижение зрения, когнитивных функций, тяжелое поражение ЦНС, задержку роста, костные и суставные деформации, остеопороз, АА-амилоидоз и почечную недостаточность. В зависимости от фенотипа CAPS выраженность этих проявлений различна. Так, пациенты с MWS часто жалуются на боль в животе, что в сочетании с симптомами хронической усталости и эмоциональной лабильности ведет к значительному нарушению качества жизни как самого пациента, так и членов его семьи. Кожные проявления варьируют от уртикарноподобной до эритематозной, папулезной сыпи и бляшечных элементов. Мышечные и суставные проявления зависят от тяжести заболевания. Пациенты с MWS часто жалуются на артралгии и кратковременные артриты (лучезапястных, коленных и голеностопных суставов), боль в конечностях и мышцах. Тяжелые деформации суставов, сгибательные контрактуры более характерны для пациентов с синдромом CINCA/NOMID. У них встречаются глазные нарушения в виде конъюнктивита, эписклерита, кератита, переднего и заднего увеита, особенно тяжело протекающие и имеющие негативный прогноз в 50% случаев. Более чем у 80% больных в процесс вовлечен зрительный нерв. Проявления, как правило, носят двусторонний характер и часто ассоциируются с хроническим менингитом [9]. Прогрессирующая потеря слуха является одним из кардинальных симптомов MWS и CINCA/NOMID. Тугоухость — нейросенсорная, а не кондуктивная, это важно учитывать при оценке симптомов и установлении диагноза. Ухудшение слуха обусловлено дегенерацией сенсорных структур кортиевого органа, развивается в зависимости от типа мутации, постепенно, и в первые годы заболевания может быть выявлено только при аудиографии, чаще у пациентов с MWS, а при CINCA/NOMID в ряде случаев отмечается уже

в дебюте заболевания. В дальнейшем, по мере течения заболевания, снижение слуха нередко становится основной причиной инвалидизации [10]. Скелетные нарушения, суставные деформации свойственны исключительно пациентам с CINCA/NOMID. Характерная артропатия, обусловленная асимметричным разрастанием хряща, неконтролируемая гипертрофия надколенников и эпифизов длинных трубчатых костей встречаются у 60% пациентов с CINCA/NOMID [11]. В отличие от других проявлений ненормальное формирование костной ткани меньше всего поддается таргетной (ИЛ1-ингибиторами) терапии [12]. Тяжелые нарушения ЦНС, наиболее характерные для CINCA/NOMID, включают асептический менингит, повышение внутричерепного давления, и как следствие — выявление при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга признаков атрофии мозга и расширения желудочков. От тяжести этих изменений зависит и степень нарушения когнитивных функций. В дальнейшем возможны также судорожные состояния, инсульты и тромбозы (сосудистые окклюзии). У 1/4 пациентов с MWS развивается амилоидоз [13], 20% больных с CINCA/NOMID умирают от различных осложнений (инфекции, васкулит, амилоидоз) еще в детском возрасте [14].

Характерным и обязательным признаком CAPS является повышение уровня острофазовых маркеров: СОЭ, СРБ и SAA (важный биомаркер для оценки риска развития АА-амилоидоза, приводящего к формированию хронической почечной недостаточности и ранней смерти). К другим важным маркерам воспаления относятся также кальций-связывающие белки S100A12 и S100A8/S100A9 (MRP8/14). Эти показатели имеют особое значение для оценки динамики активности системного воспаления и предсказания развития обострений [15]. Отмечена значительная корреляция этих маркеров с ответом на терапию [16, 17].

До расшифровки патогенетических механизмов развития CAPS и появления концепции таргетного ИЛ1-воздействия на патологический процесс возможности традиционного лечения у пациентов с CAPS были ограничены и заключались в симптоматическом применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), высоких доз глюкокортикоидов (ГК), антиревматических препаратов, в том числе метотрексата. У ряда больных CAPS была показана эффективность ингибитора фактора некроза опухоли (ФНО) этанерцепта в отношении суставных проявлений, однако не отмечено его влияния на сыпь, лихорадку и лабораторные показатели (белки острой фазы) [18].

Со временем стало понятно, что ИЛ1 играет центральную роль в патогенезе CAPS, поэтому терапия синдрома заключается в его блокаде. В настоящее время основными

представителями ИЛ1-ингибиторов являются: анакинра (антагонист рецепторов ИЛ1), рилонацепт (фрагмент рекомбинантного рецептора к ИЛ1, соединенный с добавочным белком рецептора к ИЛ1 и IgG к ИЛ1) и канакинумаб (полностью человеческие моноклональные антитела к ИЛ1 β). Существует мировой опыт применения анакинры и рилонацепта [19–23], однако в России эти препараты не зарегистрированы и имеются лишь единичные наблюдения их использования [24].

В настоящее время в нашей стране канакинумаб является единственно возможным препаратом для официального назначения пациентам с CAPS. В 2009 г. он был зарегистрирован FDA для лечения FCAS и MWS, EMEA для лечения CAPS с 4-летнего возраста. В России канакинумаб зарегистрирован для лечения CAPS в 2011 г. Препарат вводится подкожно 1 раз в 8 нед. Доза для детей старше 4 лет с массой тела ≥ 15 и ≤ 40 кг составляет 2 мг/кг, с массой тела $\geq 7,5$ и < 15 кг – 4 мг/кг. Пациентам с массой тела ≥ 40 кг препарат вводят подкожно в дозе 150 мг.

Канакинумаб связывается с растворимым человеческим ИЛ1 β и нейтрализует его биологические функции, блокируя его связывание с рецептором для ИЛ1. Уровень ИЛ1 β у пациентов с CAPS в 5 раз превышает таковой у здоровых, чем и обусловлено значительное нарастание содержания острофазовых воспалительных маркеров (СРБ, SAA) в крови. Блокада ИЛ1 β приводит к нормализации продукции ИЛ1 β и, соответственно, уровня воспалительных маркеров. Канакинумаб не связывается ни с ИЛ1 α , ни с ИЛ1RA и не инактивирует их [4].

Данные литературы о применении канакинумаба у пациентов с CAPS основываются на результатах рандомизированных контролируемых исследований (табл. 1). Впервые использование канакинумаба в различных дозах (1,3 и 10 мг/кг внутривенно) было оценено у здоровых волонтеров (1-я фаза). Показано, что однократное введение препарата в дозе 10 мг/кг снижало количество ИЛ1 β $>90\%$ в течение >60 дней [25].

В дальнейшем Н. Lachmann и соавт. [26] после назначения канакинумаба отметили у пациентов с CAPS снижение уровня ИЛ1 β с 31 до 6 нг/сут, что соответствовало показателям у здоровых (контроль). При применении канакинумаба в дозе 2 мг/кг (максимально 150 мг) у больных с CAPS пик концентрации препарата достигался между 2-м и 7-м днем после одного подкожного введения [27].

Н. Lachmann и соавт. [26] опубликовали результаты многоцентрового 48-недельного двойного слепого рандомизированного исследования (3-я фаза), посвященного оценке эффективности канакинумаба у пациентов с CAPS, в том числе у ранее получавших анакинру (49% больных) или рилонацепт. Исследование включало три фазы. В 1-й открытой фазе участвовало 35 пациентов 4–75 лет с массой тела 15–100 кг. Больные с массой тела >40 кг получали канакинумаб в дозе 150 мг, с массой тела ≤ 40 кг – в дозе 2 мг/кг путем одной подкожной инъекции. Эффект оценивали на 15-й день и через 8 нед, после чего больных включали в следующую фазу исследования. 31 пациент рандомизирован и вошел во 2-ю фазу. Во 2-й фазе канакинумаб назначали в дозе 150 мг (15 больных) или использовали плацебо (16 больных) каждые 8 нед до 24 нед. После завершения 2-й фазы или при обострении пациенты ($n=31$) в 3-й открытой фазе получали 2 инъекции препарата в течение 16 нед. У всех пациентов в 1-й открытой фазе были купированы все симптомы за-

болевания в течение 24 ч, у 97% пациентов полный ответ наблюдался к 15-му дню после инъекции. У всех 15 больных, получавших канакинумаб, констатирована ремиссия (клинико-лабораторная). У 13 из 16 пациентов группы плацебо возникло обострение в течение 100 дней, регистрировалось нарастание уровня маркеров воспаления. К концу исследования у 30 из 31 пациента признаки активности отсутствовали или были минимальны. Сыпь исчезла у 94% больных. Антитела к канакинумабу не обнаружены.

В следующем исследовании J.V. Kuemmerle-Deschner и соавт. [28] (3-я фаза) 166 взрослых и детей с CAPS получили канакинумаб. Полный ответ достигнут у 78% канакинумаб-наивных больных. Ответ в течение 8 дней получен у 79 из 85 пациентов. У пациентов с неполным ответом и остаточными проявлениями (24,1%), среди которых преобладали дети и пациенты с тяжелым CAPS-фенотипом, доза была увеличена до 600 мг (8 мг/кг), у некоторых больных сокращен интервал между введениями. При длительном наблюдении у большинства пациентов (90%) обострения не было.

Серьезную озабоченность вызывают пациенты с тяжелым фенотипом CAPS (CINCA/NOMID), у которых обнаруживаются более высокие концентрации ИЛ1, в связи с чем предполагается, что они нуждаются в более высоких дозах ИЛ1-ингибиторов для достижения более стойкого клинического эффекта. Косвенно об этом свидетельствует и меньший период до развития обострения после инъекции канакинумаба [28]. В исследовании R. Goldbach-Mansky и соавт. [29] 6 пациентов 11–34 лет с CINCA/NOMID получали 150 мг (2 мг/кг) или 300 мг (4 мг/кг) препарата каждые 4–8 нед. При необходимости дозу повышали до 600 мг (8 мг/кг). В 5 из 6 наблюдений отмечалась ремиссия в соответствии с оценкой пациента. Однако сохраняющееся повышение уровня СРБ (у 1 больного), персистирующий лейкоцитоз в спинно-мозговой жидкости (у 5), прогрессирование снижения слуха (у 1) послужили основанием для увеличения дозы канакинумаба до 600 мг (8 мг/кг) у всех пациентов. Переносимость препарата была хорошей и у взрослых, и у детей.

О необходимости регулирования и увеличения дозы канакинумаба у пациентов с тяжелым течением CAPS сообщают и R. Saorí и соавт. [30]. Результаты применения канакинумаба у 13 пациентов с CAPS демонстрируют необходимость увеличения дозы и сокращения интервалов между введениями. Опорными точками для контроля, кроме общевоспалительных проявлений, служат оценка динамики глазных нарушений, аудиограммы, МРТ головного мозга, функции почек.

Особый интерес представляют пациенты без мутации и пациенты с полиморфизмом *NLRP3*. В одном исследовании были изучены пациенты с полиморфизмом *NLRP3* в общей популяции [31]. Многие из них не имели клинических признаков заболевания. Если же они появлялись, то применение ИЛ1-ингибиторов не было столь эффективным, как у больных с CAPS. Использование ИЛ1-ингибиторов в неясных ситуациях у пациентов, имеющих фенотип CAPS, но не имеющих мутации, может быть оправдано с точки зрения как лечения, так и дифференциальной диагностики. Правда, для этих целей более целесообразным представляется использование короткодействующих ИЛ1-ингибиторов (анакинра). Клинический ответ может служить своеобразным диагностическим тестом для инди-

Таблица 2. Клинико-генетическая характеристика пациентов с CAPS, получающих канакинумаб

№ Пациент, возраст	Диагноз	Возраст дебюта заболевания	Лихорадка	Сыпь	Глазные симптомы	Нейро-сенсорная тугоухость	Суставы	ЦНС	Тип мутации
1. 3,5 года	MWS	С рождения	+	+	Конъюнктивит	-	+	-	Thr436Ile
2. 5 лет	MWS	1 мес	+	+	-	-	-	-	Thr438Ile
3. 17 лет	MWS	10 мес	+	+	Конъюнктивит, увеит	-	+	-	Thr350Met
4. 40 лет	MWS	7 лет	+	+	Конъюнктивит	+	+	-	Thr350Met
5. 9 лет	CINCA/NOMID	С рождения	+	+	Застой диска зрительного нерва	-	+	+	-
6. 17 лет	CINCA/NOMID	С рождения	+	+	Хориоретинит	+	+	+	-

кации CAPS.

Эффективность канакинумаба при нарушении слуха изучена у 63 пациентов [28]. В период наблюдения улучшение отмечено у 13 больных, прогрессирование снижения слуха отсутствовало у 29, не было пациентов с жалобами на снижение слуха.

Нет данных о влиянии канакинумаба на такие проявления, как тяжелая артропатия, глазные и ЦНС-симптомы, а также на обратное развитие амилоидоза.

Результаты изучения отдаленной безопасности применения канакинумаба представлены J. Kuemmerle-Deschner и I. Haug [4]. Среди 234 пациентов у 27,8% отмечено развитие 136 нежелательных явлений (НЯ). Наиболее распространенными были инфекции (13,2%) верхних дыхательных путей и мочеполового тракта. Серьезные НЯ зарегистрированы у 8,5% больных.

Целью нашего исследования было представить российский опыт применения ИЛ1-ингибитора канакинумаба у детей с CAPS.

Материал и методы. Мы использовали канакинумаб у 6 пациентов с CAPS: 5 – женского пола (3,5–40 лет) и 1 – мужского пола (17 лет). У 4 пациентов диагностирован MWS и у 2 – CINCA/NOMID. Характеристика больных представлена в табл. 2. У 2 пациенток – дочери (17 лет) и матери (40 лет) констатирован семейный случай MWS. Давность заболевания составила от 3,5 до 33 лет. У всех пациентов проведен молекулярно-генетический анализ на мутацию гена *NLRP3(CIAS1)*. У 4 больных с MWS выявлена мутация Thr436Ile и Thr438Ile, у матери и дочери – Thr350Met, у 2 пациентов с клинически достоверным фенотипом CINCA/NOMID мутации не обнаружено. Во всех случаях до назначения канакинумаба имелись признаки активного заболевания (см. табл. 2): сыпь (у 6 больных; рис.2, а–в), лихорадка (у 6), глазные симптомы в виде конъюнктивита, увеита (у 5), нейро-сенсорная тугоухость (у 2), суставные проявления (у 5), нарушения со стороны ЦНС (у 2), отставание в физическом развитии на фоне CINCA/NOMID (рис.3, а, б, рис. 4, а, б), нарушение интеллектуального развития и когнитивных функций (у 1), повышение уровня острофазовых маркеров (у 6). 1 больная с MWS на момент исследования принимала ГК в дозе 0,1

мг/кг, остальные – НПВП симптоматически. В течение предыдущих лет практически всем больным назначали антиревматические препараты (ГК, азатиоприн, циклоспорин А, колхицин и др.) без эффекта. У 1 пациентки предпринята попытка терапии ФНО-ингибитором адалимумабом, приведшая к ухудшению состояния. Канакинумаб вводили каждые 8 нед подкожно в дозе 4 мг/кг при массе тела <15 кг,



Рис. 2. Кожные высыпания у пациенток с MWS до лечения канакинумабом (а–в)

2 мг/кг при массе тела >15 кг. К настоящему времени 2 больных с MWS получили 7 инъекций (48 нед наблюдения), 2 пациента с CINCA/NOMID – 6 инъекций (40 нед наблюдения) и еще 2 пациента с MWS – 2 инъекции (10 нед наблюдения).

Результаты исследования. На фоне лечения канакинумабом у всех пациентов в течение нескольких суток отмечено достоверное клиническое улучшение: нормализация самочувствия, существенное улучшение настроения (рис. 5, а–в), купирование лихорадки, сыпи, уменьшение выраженности лимфаденопатии и гепатоспленомегалии, купирование или уменьшение выраженности глазных симптомов, снижение уровня острофазовых маркеров (рис. 6, а–в). Эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения и был одинаково выраженным у всех пациентов. Отмечено сохранение умеренно повышенного уровня острофазовых маркеров (СРБ, СОЭ) у самого тяжелого пациента с CINCA/NOMID с большой продолжительностью болезни. У пациентки с MWS удалось полностью отменить ГК. НЯ не выявлено ни в одном случае.

Выводы. В целом эффективность канакинумаба у пациентов с CAPS лишний раз подтверждает концепцию роли ИЛ1β как ключевого фактора в патогенезе заболевания. Эффект его применения можно оценить как отличный независимо от возраста пациента. Серьезных НЯ не отмечено. Некоторым пациентам для индукции полной ремиссии потребовалось увеличение дозы (до 300 мг). Прежде всего это касается пациентов с тяжелым CINCA/NOMID. Режим дозирования (инъекции каждые 8 нед) способствует высокой комплаентности больных, редкому возникновению минимально выраженных местных реакций, однако при необходимости интервал между введениями может быть сокращен.

Опыт применения канакинумаба у наших пациентов с CAPS показал высокую эффективность и хорошую переносимость препарата. Как и в наблюдениях других исследователей, более медленным оказалось снижение уровня острофазовых маркеров у пациентов с синдромом CINCA/NOMID, наиболее тяжелой разновидностью CAPS.



Рис. 3. Пациент 17 лет с CINCA/NOMID до лечения канакинумабом (а, б)

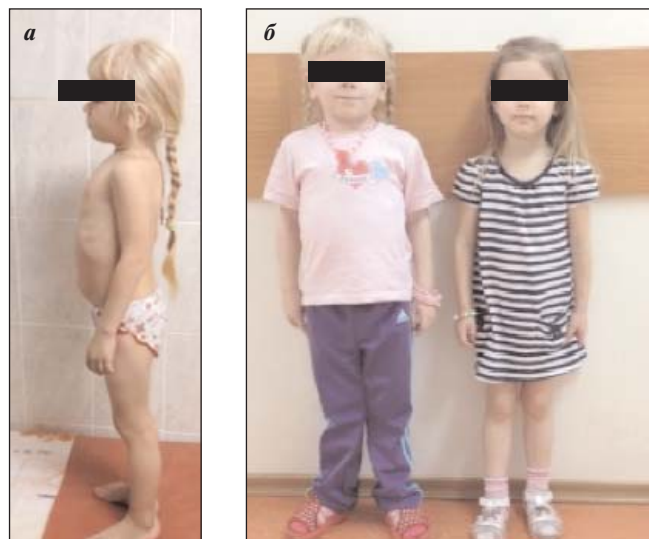


Рис. 4. Пациентки 9 лет с CINCA/NOMID и 3,5 лет с MWS до лечения канакинумабом (а, б)



Рис. 5. Динамика состояния на фоне лечения канакинумабом: пациенты 5 лет (а), 17 лет (б) и 3,5 лет (в)

ЛИТЕРАТУРА

1. Kujik LM, Hoffman HL, Neven B, Frenkel J. Episodic autoinflammatory disorders in children. In: Handbook of systemic autoimmune disease, v. 6 pediatrics in systemic autoimmune disease. Cimas R, Lehman T, editors. Elsevier; 2008. P. 119–35.
2. Barron K, Athreya B, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. In: Textbook of pediatric rheumatology. Cassidy JT, editor. 6th ed. Elsevier Saunders; 2011. P. 642–60.
3. Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Учебно-методическое пособие. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 104 с. [Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. *Autovospalitel'nye zabolevaniya i sindromy u detei. Uchebno-metodicheskoe posobie* [Autovospalitelny diseases and syndromes at children. Educational and methodical grant]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 104 p.]
4. Kueimmerle-Deschner J, Haug I. Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2013;5(6):315–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1759720X13502629>.
5. Cuisset L, Jeru I, Dumont B, et al. Mutation in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:495–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.138420>.
6. Lainka E, Bielak M, Hilger V, et al. Translational research network and patient registry for auto-inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:237–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq270>.
7. Stych B, Dobrovolny D. Familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS): characterization of symptomatology and impact on patients' lives. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1577–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007990802081543>.
8. Toplak I, Rihtaric D, Hostnik P, et al. Identification of a genetically diverse sequence of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in Slovenia and the impact on the sensitivity of four molecular tests. *J Virol Methods*. 2012;179:51–6. DOI: [10.1016/j.jviromet.2011.09.019](http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2011.09.019). Epub 2011 Oct 1.
9. Dollfus H, Hafner R, Hoffmann H, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular/ neonatal onset multisystem inflammatory disease syndrome: ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:1386–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.118.10.1386>.

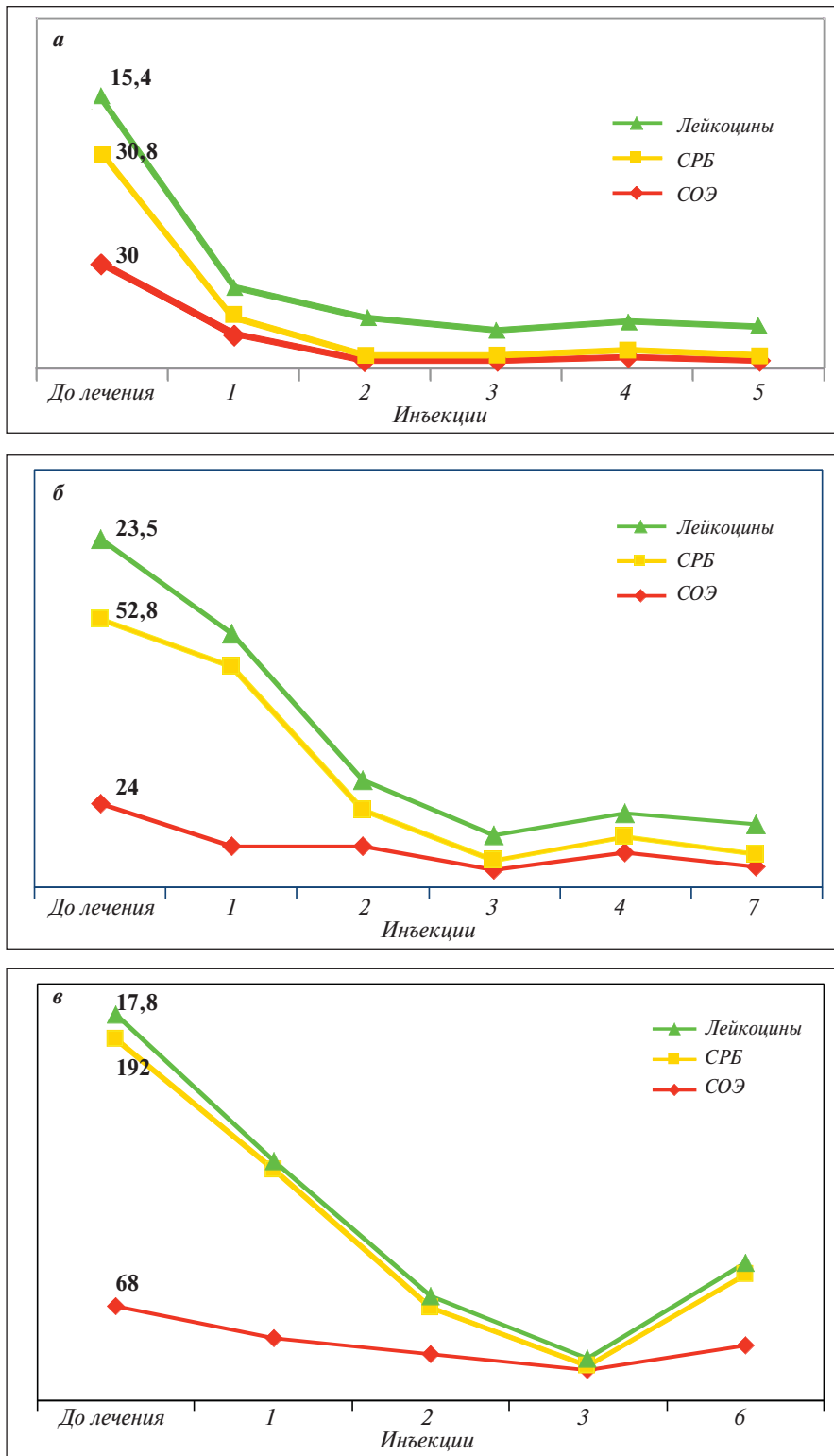


Рис. 6. Динамика лабораторных маркеров воспаления на фоне лечения канакинумабом: пациенты 3,5 лет с MWS (а), 5 лет с MWS (б) и 17 лет с CINCA/NOMID (в)

10. Kuemmerle-Deschner J, Koitschev A, Ummenhofer K, et al. Hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65:824–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.37810>.
11. Hill S, Namde M, Dwyer A, et al. Arthropathy of neonatal onset mutisystem inflammatory disease (NOMID/CINCA). *Pediatr Radiol.* 2007;37:145–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-006-0358-0>.
12. Goldbach-Mansky R. Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13:123–31. DOI: [10.1007/s11926-011-0165-y](http://dx.doi.org/10.1007/s11926-011-0165-y).
13. Dode C, Cuisset L, Delpech M, Grateau G. TNFRSF1A-associated periodic syndrome (TRAPS), Muckle-Wells syndrome (MWS) and renal amyloidosis. *J Nephrol.* 2003;16:435–7.
14. Hashkes P, Lovell D. Recognition of infantile-onset multisystem inflammatory disease as a unique entity. *J Pediatrics.* 1997;130:513–5.
15. Муравьев ЮВ, Лебедева ВВ. Кальций-связывающие белки при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):60–4. [Murav'ev YuV, Lebedeva VV. Kal'tsiy-svyazyvayushchie belki pri revmaticheskikh zabolevaniyakh. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;51(1):60–4. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-506>.
16. Foell D, Wittkowski H, Vogl T, Roth J. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *J Leukocyte Biol.* 2007;81:28–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0306170>.
17. Wittkowski H, Kuemmerle-Deschner J, Austermann J, et al. MRP8 and MRP14, phagocyte-specific danger signals, are sensitive biomarkers of disease activity in cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:2075–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.152496>.
18. Glaser R, Goldbach-Mansky R. The spectrum of monogenic autoinflammatory syndromes: understanding disease mechanisms and use of targeted therapies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008;8:288–98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-008-0047-1>.
19. Lovell DJ, Bowyer SL, Solinger AM. Interleukine-1 Blockade by Anakinra Improves Clinical Symptoms in Patients With Neonatal-Onset Mutisystem Inflammatory Disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1283–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20953>.
20. Hawkins PL, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1 receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:2583–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200306193482523>.
21. Kuemmerle-Deschner G, Fizaribaclev N. Muckle-Wells syndrome effective treatment with anakinra. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):290.
22. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2443–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23687>.
23. Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol.* 2013;4:351. DOI: [10.3389/fimmu.2013.00351](http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2013.00351).
24. Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН. Опыт применения ингибитора ИЛ-1 β (анакинра) у пациента с CINCA/NOMID синдромом. Современная ревматология. 2012;(3):60–5. [Salugina SO, Fedorov ES, Kuz'mina NN. Experience with an IL-1 β inhibitor (anakinra) in a patient with CINCA/NOMID syndrome. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2012;(3):60–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2012-749>.
25. Bonner J, Lloyd P, Lowe P, et al. PK/PD, safety and tolerability of a human anti-IL-1 β monoclonal antibody (ACZ885) in healthy subjects. *In Annual Congress of the European Respiratory Society.* 2006.
26. Lachmann H, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner GB, et al.; Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;360:2416–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810787>.
27. Toker O, Hashkes PJ. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Biologics.* 2010;4:131–8.
28. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E., Gartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in pts with cryopyrin associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2095–102. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.152728>.
29. Goldbach-Mansky R, Sibley C, Felix S, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with NOMID/CINCA. *Ann Rheum Dis.* 2012;1(Suppl 3):291. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-eular.2367>.
30. Caorsi R, Lepore L, Zulian F, et al. The schedule of administration of Canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar4184>.
31. Aksentijevich I, Putman D, Remmers E, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1273–85. <http://dx.doi.org/10.1002/art.22491>.
32. Hoffman H, Kuemmerle-Deschner J, Hawkins P, et al. Safety of canakinumab in a large cohort of patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: results from the confidential registry. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):S78.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

326128/CAN/A4/12.14/3000