

Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (CAPS)

Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) являются наиболее яркими представителями моногенных аутовоспалительных заболеваний (АВЗ). Они характеризуются сочетанием лихорадки, сыпи и других симптомов, сопровождающихся формированием потенциально инвалидирующих или жизнеугрожающих осложнений. На основе современных рекомендаций по ведению пациентов с АВЗ, а также нашего собственного опыта разработан алгоритм диагностики CAPS, позволяющий оптимизировать их дифференциальную диагностику с системным ювенильным артритом и другими АВЗ, раннее назначение эффективной терапии, а также тактику ведения пациентов. Ингибиторы интерлейкина 1 являются таргетными средствами, с помощью которых можно контролировать активность и предупреждать развитие осложнений. Представленный алгоритм позволит улучшить своевременную диагностику CAPS, оптимизировать лечение и ведение пациентов в рамках стратегии «Тreat to target».

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

Контакты: Светлана Олеговна Салугина; pafon1@yandex.ru

Для ссылки: Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН. Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (CAPS). Современная ревматология. 2016;10(2):4–11.

Current approaches to diagnosis, treatment, and monitoring in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)

Salugina S.O., Fedorov E.S., Kuzmina N.N.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) are the most prominent representatives of monogenic autoinflammatory diseases (AIDs). They are characterized by a concurrence of fever, rash, and other symptoms that are accompanied by disabling or life-threatening complications. Based on the current guidelines for the management of patients with AIDs and on their own experience, the authors have elaborated a diagnostic algorithm for CAPS, which can optimize their differential diagnosis with systemic juvenile arthritis and other AIDs and the early use of effective therapy and management tactics. Interleukin-1 inhibitors are target agents, by which one can monitor activity and prevent complications. The given algorithm will be able to improve the timely diagnosis of CAPS and to optimize treat-to-target treatment and management in patients.

Keywords: cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS); guidelines; treatment; monitoring; interleukin-1 inhibitors; canakinumab.

Contact: Svetlana Olegovna Salugina; pafon1@yandex.ru

For reference: Salugina SO, Fedorov ES, Kuzmina NN. Current approaches to diagnosis, treatment, and monitoring in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):4–11.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-4-11>

Наиболее яркими представителями моногенных аутовоспалительных заболеваний (АВЗ) являются криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) [1, 2]. В настоящее время известно три заболевания, входящих в эту группу: семейный холодовой аутовоспалительный синдром/семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria, FCAS/FCU); синдром Макла–Уэльса (Muckle–Wells Syndrome, MWS); хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID);

они ассоциированы с мутацией гена *NLRP3* и отличаются по тяжести течения, прогнозу и характеру формирующихся осложнений [3, 4].

FCAS встречается достаточно редко, протекает доброкачественно и не приводит к развитию серьезных жизнеугрожающих состояний. MWS и CINCA/NOMID являются наиболее тяжелыми по проявлениям, исходам и прогнозу, характеризуются хроническим рецидивирующим течением, лихорадкой, постоянной воспалительной активностью, рецидивирующими кожными высыпаниями по типу крапивницы, глазными нарушениями (конъюнктивит, увеит), развитием нейросенсорной тугоухости, амилоидоза (у 20–40% больных), почечной недостаточности, возможного леталь-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 1. Дифференциальная диагностика CAPS

Основные причины лихорадки и сыпи у детей	
Инфекционные заболевания: бактериальные	Рецидивирующие инфекции респираторного тракта, мочевыводящих путей, инфекции, вызываемые β -гемолитическим стрептококком группы А, <i>Borrelia</i> , <i>Brucella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Bartonella</i> , туберкулез)
паразитарные	Рикеттсии, микоплазма, бледная трепонема, токсоплазма, малярия,
вирусные	детские инфекции (краснуха, корь, ветряная оспа), парвовирус В19, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, аденовирус, цитомегаловирус, энтеровирус, вирус Эпштейна–Барр, вирусы гепатита А, В, вирус иммунодефицита
Неопластические заболевания	Острый лимфобластный, миелобластный лейкоз, лимфома, нейробластома
Воспалительные заболевания: мультифакториальные моногенные АВЗ	СКВ, сЮА, болезнь Кавасаки, васкулиты, саркоидоз, болезнь Бехчета, болезнь Крона моногенные периодические лихорадки FMF, MKD, TRAPS, а также CAPS, CANDLE
Врожденные иммунные дефекты	Первичные иммунодефициты, циклическая нейтропения
Идиопатические формы	PFAPA-синдром
Врожденные формы	Наследственный гемофагоцитарный синдром

Примечание. СКВ – системная красная волчанка; FMF (Familial Mediterranean Fever) – семейная средиземноморская лихорадка; MKD (Mevalonate Kinase Deficiency Syndrome) – синдром дефицита мевалонат-киназы; TRAPS (Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic fever Syndrome) – синдром периодической лихорадки, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли; CANDLE-синдром – хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры; PFAPA-синдром (Periodic Fever, Adenitis, Pharyngitis and Aphthous ulcers) – синдром периодической лихорадки с аденитом, фарингитом и афтозным стоматитом (синдром Маршалла).

ного исхода. Синдром CINCA/NOMID – самый тяжелый из CAPS, проявляется, кроме лихорадки, рецидивирующими кожными высыпаниями, значительными деформациями суставов с выраженными рентгенологическими изменениями (разрастание костной и хрящевой ткани, лизис костей), глазной патологией (тяжелый увеит и слепота). Поражение ЦНС, глухота, существенное отставание в физическом и психическом развитии, высокий риск амилоидоза являются потенциально инвалидизирующими осложнениями у таких пациентов. Эти заболевания практически всегда сопровождаются повышением уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, *serum amyloid A* – SAA) и характеризуются отсутствием аутоантител (ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, антитела к циклическому антицитруллинированному пептиду и др.). Диагностика CAPS в детском возрасте затруднена и зависит от информированности и опыта педиатров и врачей других специальностей. Правильный диагноз запаздывает иногда на десятки лет и становится очевидным, когда все возможные тяжелые осложнения болезни уже развились и привели к необратимым последствиям. Кроме того, при этих заболеваниях появление основных симптомов (например, нейросенсорной тугоухости, амилоидоза с поражением почек и др.), формирование полного симптомокомплекса возможно с течением времени и даже во взрослом состоянии. Поэтому в зарубежной литературе у пациентов с MWS даже выделяют «детский» и «взрослый» фенотипы болезни [5, 6]. В последние годы благодаря расширению знаний об этой группе болезней, а также появлению дополнительных возможностей диагностики, связанных, в частности, с интернет-ресурсами, диагностика CAPS значительно улучшилась, задержка диагноза составляет 1–2 года [7]. На сайте проекта EUROFEVER представлены диагностический счет для молекулярного анализа у пациентов с рецидивирующей лихорадкой, классификационные критерии EUROFEVER, а также рекомендации, касающиеся интерпретации результатов генетического тестирования [8–10]. Появление новых клинических диагности-

ческих критериев для моногенных АВЗ, в том числе для CAPS, опубликованных в 2015 г., стало большим шагом вперед на пути установления правильного диагноза [9]. Ранняя диагностика, несомненно, способствует своевременному назначению терапии и предотвращению последствий заболевания. Кроме того, важным событием для специалистов, занимающихся проблемой АВЗ, явились разработанные и недавно опубликованные современные рекомендации по ведению пациентов с АВЗ. Они были подготовлены при участии 22 специалистов (детские и взрослые ревматологи, интернисты, нефрологи), половина из которых являются экспертами в области АВЗ [11].

Основываясь на данных зарубежных коллег и учитывая собственный опыт работы с больными CAPS, мы разработали **алгоритм диагностики, лечения и мониторинга таких пациентов** [11–13].

Когда можно заподозрить CAPS?

CAPS может быть заподозрен у пациента любой этнической принадлежности, имеющего эпизоды повторяющейся (≥ 3 в течение года) фебрильной лихорадки, кожные высыпания и повышение уровня острофазовых показателей крови (СОЭ ≥ 30 мм/ч по Панченкову, *vcCRP*¹ ≥ 20 мг/л).

Среди всех моногенных АВЗ CAPS наиболее часто встречаются в практике ревматолога, поэтому нередко именно ревматологу приходится проводить основной диагностический поиск. Ввиду схожести клинико-лабораторной симптоматики CAPS с некоторыми ревматическими и неревматическими заболеваниями требуется проведение тщательной предварительной дифференциальной диагностики для исключения большого спектра состояний, проявляющихся лихорадкой и кожными высыпаниями (в том числе инфекций, онкогематологических, ревматических заболеваний и др.; табл. 1) [13]. Наибольшее сходство имеют

¹*vcCRP* – С-реактивный белок, определяемый высокочувствительным методом.

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

CAPS и системный ювенильный артрит (сЮА). Лихорадка, сыпь, системная лимфаденопатия, гепатолиенальный синдром и даже серозит могут быть проявлениями обоих этих состояний. Суставной синдром и при CAPS, и при сЮА на определенных стадиях представлен артралгиями или нетяжелыми артритами. Характерны также повышение уровня острофазовых маркеров и отсутствие аутоантител. Даже опытный ревматолог порой затрудняется точно определить диагноз. И все же имеются дополнительные признаки, при наличии которых можно усомниться в диагнозе сЮА и предположить наличие CAPS:

- отягощенный генеалогический анамнез (члены семьи с рецидивами лихорадки, кожных высыпаний, глухотой, ранней смертью вследствие хронической почечной недостаточности, амилоидозом почек);
- дебют заболевания в возрасте до 1 года;
- наличие ЦНС-проявлений (хронической асептический менингит, внутричерепная гипертензия);
- поражение глаз (рецидивирующие конъюнктивит, увеит);
- нейросенсорная тугоухость.

Уже не редкость семейные случаи CAPS и его диагностика во взрослом возрасте у родителей детей, страдающих этим синдромом. Диагностика CAPS у взрослых вызывает существенные трудности, поскольку осведомленность специалистов взрослой практики в этой области весьма низкая. Кроме того, не всегда врач обращает должное внимание на наличие аналогичных ситуаций у родственников, особенно у детей, в то время как подобная настороженность при сборе анамнеза, выявление семейных случаев могут облегчить диагностику CAPS как у ребенка, так и у взрослого пациента. Важным является то, что, несмотря на врожденный характер и раннее начало CAPS, нарастание его тяжести, присоединение серьезных инвалидирующих состояний нередко происходят в подростковом и молодом возрасте, т. е. у наиболее трудоспособных пациентов.

Большую помощь в диагностике CAPS оказывают **дополнительные методы обследования:**

- осмотр офтальмолога с биомикроскопией глаза;
- консультация невролога, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, исследование спинномозговой жидкости (для выявления гидроцефалии, асептического менингита, атрофии коры головного мозга);
- консультация сурдолога, аудиограмма (выявление нейросенсорной, а не кондуктивной тугоухости);
- МРТ костей скелета (бедро, голень) и рентгенологическое исследование наиболее пораженных суставов (гипертрофия эпифизов, хряща, лизис и перестройка костной и хрящевой ткани).
- УЗИ почек (оценка размеров и структуры почек), диагностика амилоидоза, оценка суточной протеинурии.

Проведение этих необходимых инструментальных исследований нередко вызывает большие сложности у пациентов раннего детского возраста, но именно эти исследования иногда помогают поставить точный диагноз, рано начать терапию и предотвратить формирование осложнений.

Крайне важным является молекулярно-генетическое обследование для выявления мутаций в гене *NLRP3* (CIAS1), которое выполняется в специализированной медико-генетической лаборатории. Однако это – дорогостоящее исследование, требующее тщательного отбора пациен-

тов и интерпретации полученных результатов вместе с генетиком [10, 11]. Поскольку полный симптомокомплекс болезни присутствует не всегда, нужно знать, в каких случаях оно необходимо. Показанием для проведения молекулярно-генетического обследования у «неясного» лихорадящего больного является сочетание лихорадки с кожными высыпаниями, повышением уровня острофазовых показателей крови (СОЭ ≥ 30 мм/ч по Панченкову, вЧСРБ ≥ 20 мг/л), а также наличие ≥ 1 дополнительных признаков.

Диагноз CAPS устанавливается при наличии: ≥ 3 эпизодов лихорадки в течение года, кожных высыпаний, острофазовых показателей (СОЭ ≥ 30 мм/ч по Панченкову, вЧСРБ ≥ 20 мг/л) + выявление мутации в гене *NLRP3*. Если мутация не обнаружена, то для диагностики необходимо присутствие ≥ 1 из следующих признаков: нейросенсорная тугоухость, поражение ЦНС, суставов и глаз, характерные для CAPS. Опубликованные в 2015 г. клинические диагностические/классификационные критерии предполагают установление диагноза CAPS при наличии лихорадки, уртикарной сыпи, нейросенсорной тугоухости, конъюнктивита при отсутствии экссудативного фарингита и болей в животе. Количество баллов общего счета ≥ 52 позволяет с уверенностью диагностировать это заболевание. Однако последние два признака, на наш взгляд, имеют относительное значение, а боль в животе присутствует в клинической картине у некоторых больных с достоверным диагнозом CAPS (табл. 2) [9].

Поскольку CAPS характеризуются полиорганным поражением, его диагностика – сложный процесс, требующий участия специалистов различного профиля (педиатры, ревматологи, окулисты, неврологи, нефрологи и др.), течение заболевания может сопровождаться формированием тяжелых инвалидирующих осложнений, мониторинг таких пациентов должен осуществляться в многопрофильном центре. Это отражено и в международных рекомендациях по ведению пациентов с АВЗ (табл. 3) [11]. Влияние болезни на повседневную жизнь, семейные случаи заболевания требуют привлечения также психологов и генетиков.

Лечение CAPS предполагает осуществление раннего и быстрого контроля над активностью заболевания и предотвращение органических повреждений. Не менее важными аспектами являются улучшение качества жизни больных и их полноценная социализация.

Биологическая терапия существенно улучшила течение, исходы и прогноз у пациентов с АВЗ, особенно с CAPS, получающих ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 1. Учитывая ключевую роль ИЛ1-зависимого воспаления в развитии самого заболевания и такого грозного осложнения АВЗ, как амилоидоз, важное место в его профилактике и лечении занимает активная противовоспалительная терапия, позволяющая не только модифицировать течение заболевания, но и снизить риск развития тяжелых потенциально летальных осложнений. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение эффективности и переносимости инновационных методов терапии, направленных в первую очередь на подавление синтеза ИЛ1. Именно понимание ключевой роли ИЛ1 β в патогенезе АВЗ, с одной стороны, и создание генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – блокаторов этого цитокина – с другой, обусловило эти достижения [14]. Установлено, что данная терапия купирует воспаление и основные проявления заболевания и в то же время помогает предотвратить развитие амилоидоза. Основными представи-

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Таблица 2. Клинические диагностические/классификационные критерии CAPS [9]*

Клинические диагностические критерии	Счет
Наличие:	
уртикарная сыпь	25
нейросенсорная тугоухость	25
конъюнктивит	10
Отсутствие:	
экссудативный фарингит	25
абдоминальная боль	15
Общий счет	≥52

*Клиническая картина должна быть представлена типичными лихорадочными эпизодами при исключении других причин

телями ИЛ1-ингибиторов являются: анакинра (растворимые антагонисты рецепторов ИЛ1), рилонацепт (фрагмент рекомбинантного рецептора, соединенный с добавочным белком рецептора к ИЛ1 и IgG к ИЛ1) и канакинумаб (полностью человеческие моноклональные антитела к ИЛ1β). Существует мировой опыт применения анакинры и рилонацеп-

Таблица 4. Регистрация ИЛ1-ингибиторов при CAPS [15, 16]

ИЛ1-ингибитор	L	ЕМЕА	FDA	Российская Федерация
Канакинумаб	1B	CINCA/NOMID, MWS и тяжелый FCAS ≥2 лет и ≥7,5 кг	FCAS и MWS ≥4 лет	CAPS ≥7,5кг
Рилонацепт	1B	–	FCAS и MWS ≥12 лет	–
Анакинра	2A	Все CAPS ≥8 мес и ≥10 кг	CINCA/NOMID пациенты любого возраста	–

Примечание. ЕМЕА – Европейское агентство по оценке лекарственных средств; FDA – Американское агентство по контролю за продуктами питания и лекарствами.

Таблица 5. Рекомендации для лечения пациентов с CAPS [11]

Лечение CAPS	L	S	Agree, %
ИЛ1-ингибиторы для всех CAPS. Пациенты любого возраста	1B–2A	A–B	94,4
Для предотвращения органических повреждений у пациентов с активным заболеванием как можно более раннее длительное применение ИЛ1-ингибиторов	2B	B	100
Нет доказательств эффективности БПВП и других ГИБП, кроме ИЛ1-ингибиторов	4	D	94,4
Симптоматические короткие курсы НПВП и ГК, но не как поддерживающая терапия без ИЛ1-ингибиторов	3	C	100
Дополнительная терапия (физиотерапия, ортезы, слуховые аппараты) в соответствующих ситуациях	4	D	100

Примечание. БПВП – базисные противовоспалительные препараты.

Таблица 3. Основополагающие принципы ведения пациентов с CAPS [11]

Принципы	L	S	Agree, %
Мультидисциплинарная команда в центре, в котором занимаются лечением АВЗ и имеется возможность генетического тестирования	4	D	100
Решение общесемейных проблем	4	D	100
Цель лечения: ранний и быстрый контроль активности, профилактика нарушений, связанных с АВЗ и лечением, возможность участия в повседневной жизни, улучшение качества жизни	4	D	100
Адекватная (соответствующая) психосоциальная поддержка	4	D	100

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6: L – уровень доказательности; S – сила рекомендаций; Agree – процент согласия экспертов.

та [11, 14], эти препараты зарегистрированы для лечения CAPS в европейских странах и США (табл. 4), однако в России пока разрешен только канакинумаб [11, 15, 16].

Эффективность канакинумаба показана в двух рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с CAPS разного возраста (от 9 до 74 лет) [17, 18], а также в четырех наблюдательных исследованиях у больных с разными фенотипами и возрастными категориями [19, 20]. Канакинумаб назначался подкожно в стандартных дозах (2 мг/кг у детей или 150 мг у взрослых) 1 раз в 8 нед или с увеличением дозы у детей с тяжелыми проявлениями [21–23]. Проведенные исследования показали, что органические нарушения, такие как потеря слуха, тяжелые неврологические и суставные поражения могут стабилизироваться и даже улучшиться на фоне лечения ИЛ1-ингибиторами [24–28].

Согласно современным рекомендациям, лечение ИЛ1-ингибиторами должно начинаться как можно раньше и проводиться практически пожизненно. Эффективность каких-либо других средств, в том числе НПВП, глюкокортикоидов (ГК) и других ГИБП, не доказана (табл. 5) [11]. Однако необходимо четко понимать, кому и когда необходимо назначать ИЛ1-ингибиторы. В первую очередь они показаны пациентам с генетически подтвержденным диагнозом, имеющим активные проявления заболевания и персистирующую воспалительную активность. При отсутствии генетического подтверждения пациенты с CAPS, имеющие лихорадку, кожные высыпания, острофазовые маркеры, вовлечение ≥1 жизненно важных органов или потенциально инвалидирующие проявления (тугоухость, поражение ЦНС, суставов, глаз и почек), также должны получать лечение. Противопоказаниями к лечению ИЛ1-ингибиторами служат: отсутствие установленного в соответствии с критериями диагноза CAPS, наличие текущей бактериальной, вирусной, грибковой инфекции, злокачественных новообразований, беременности, лактации, а также гиперчувствительности к компонентам препарата.

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Канакинумаб назначают подкожно 1 раз в 8 нед: при массе тела от 7,5 до 15 кг – 4 мг/кг, от 15 до 40 кг – 2 мг/кг, от 40 кг – 150 мг. При недостаточной эффективности или отсутствии эффекта проводится эскалация дозы – максимально до 8 мг/кг (600 мг). Клинический опыт применения препарата с интервалом дозирования <4 нед, в дозе >600 мг или 8 мг/кг ограничен². На рис. 1, 2 представлены алгоритмы подбора дозы для взрослых и детей в зависимости от возраста и массы тела.

Контроль эффективности, переносимости и динамическое наблюдение за пациентами, получающими ИЛ1-ингибиторы, включает:

- 1) мониторинг активности и органных повреждений с осмотром специалиста/эксперта по АВЗ, оценку клинических проявлений с акцентом на костно-мышечные и неврологические нарушения, антропометрические показатели (рост, масса тела) – 1 раз в 6 мес;
- 2) консультацию невролога, МРТ головного мозга, исследование спинномозговой жидкости (по показаниям) – 1 раз в год;
- 3) осмотр клинического психолога по показаниям – 1 раз в 6 мес;
- 4) осмотр офтальмолога с биомикроскопией глаза – 1 раз в 3 мес;
- 5) консультацию сурдолога, аудиограмму – 1 раз в год;
- 6) МРТ костей скелета (бедро, голень), рентгенологическое исследование наиболее пораженных суставов – 1 раз в год;
- 7) УЗИ почек – 1 раз в год, оценку суточной протеинурии – 1 раз в 6 мес;
- 8) оценку эффективности терапии по индексу MWS-DAS – 1 раз в 6 мес.

Эффективность терапии канакинумабом у больных CAPS оценивается в первые дни и далее по изложенной ранее схеме наблюдения. Эффект терапии может наблюдаться через несколько часов после первой инъекции и проявляется значительным улучшением самочувствия, купированием лихорадки, кожных высыпаний, суставных и мышечных проявлений, может возникать чувство эйфории и эмоционального подъема. Уменьшение выраженности лимфаденопатии наступает в более отдаленные сроки в течение нескольких ме-

²Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Иларис. Рег. номер ЛПП-001414. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=27289&t=.

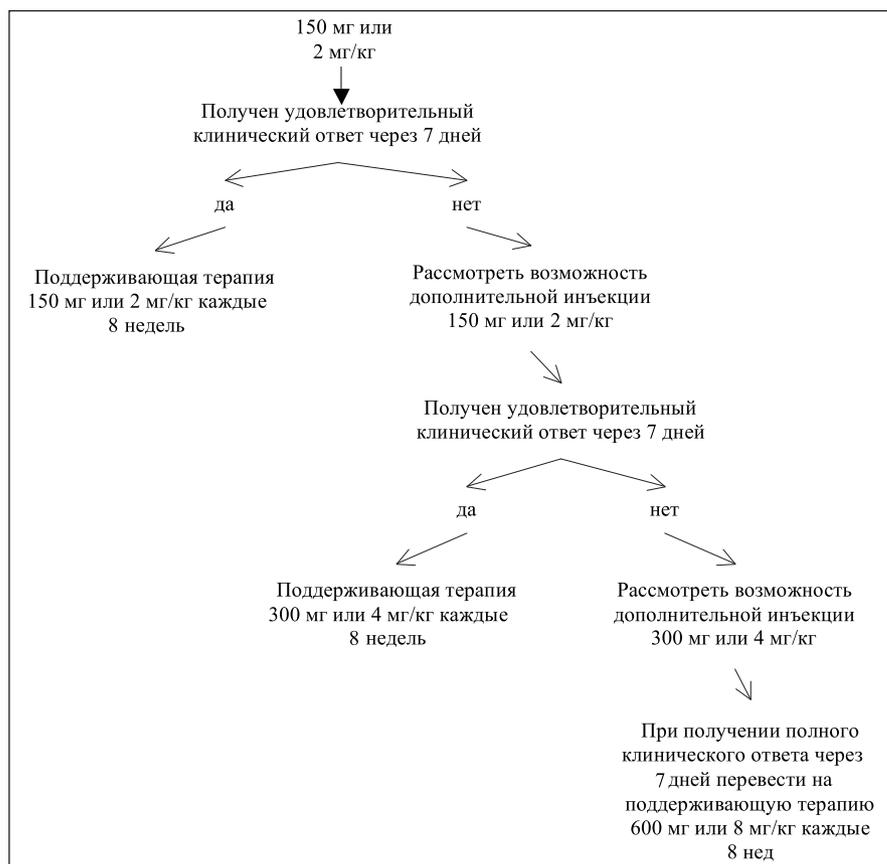


Рис. 1. Алгоритм подбора дозы для взрослых и детей старше 4 лет с массой тела ≥15 кг

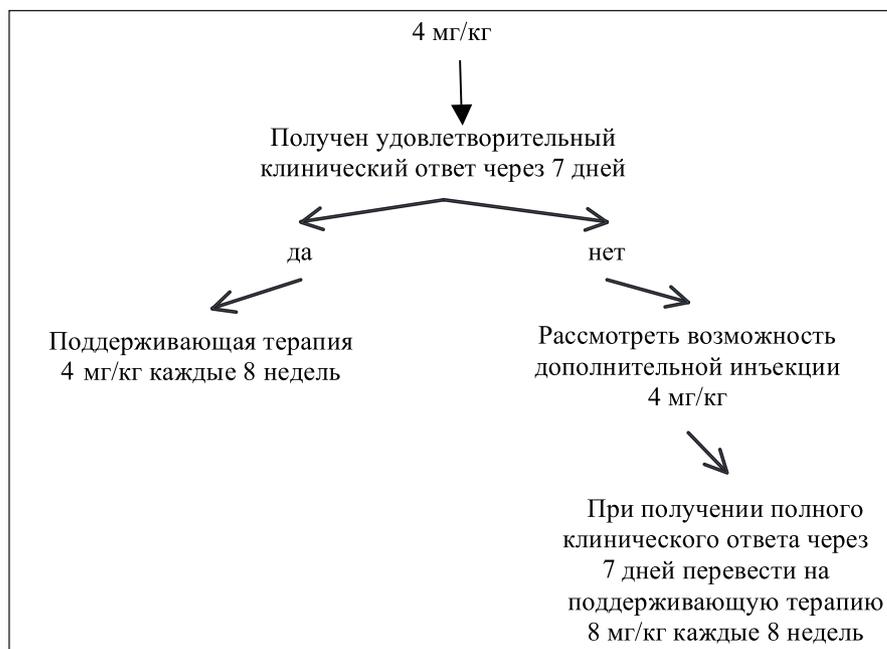


Рис. 2. Алгоритм подбора дозы для детей от 2 до 4 лет с массой тела от 7,5 кг до 15 кг

сяцев. Критерием оценки является динамика клинических проявлений и лабораторных показателей (СОЭ, лейкоциты, СРБ, SAA). Более медленное снижение уровня острофазовых маркеров наблюдается у больных CINCA/NOMID.

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Таблица 6. Главные принципы мониторинга пациентов с CAPS [11]

Принципы	L	S	Agree, %
Мониторинг активности и органных повреждений должен быть регулярным	4	D	93,8
Частота зависит от тяжести и активности	4	D	93,8
AIDAI валидирован и должен использоваться в клинических исследованиях у пациентов с TRAPS и МКД или MWS-DAS для CAPS	2B	B	100
Врач должен исключить другие причины (инфекции и пр.) при атипичном течении болезни	4	D	100
При лечении ГИБП обсуждается вакцинация. Согласно рекомендациям EULAR, следует воздержаться от применения живых ослабленных вакцин, особенно при лечении ИЛ1-ингибитором (недостаточно данных о безопасности)	4	D	100

Таблица 7. Клинико-демографическая характеристика пациентов с CAPS, получающих канакинумаб (собственные данные)

№	Пациент	Возраст, годы	Пол	Возраст дебюта заболевания, годы	Давность, годы	Диагноз	Мутации	Семейный анамнез	Лихорадка	Сыпь	Лимфатические узлы	Суставы	Глаза	Слух	ЦНС	ЖКТ	Стоматит
1.	К.	5	Ж.	0	5	MWS	T438I	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
2.	М.	16	Ж.	0	15	MWS	T350M	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+
3.	Д.	3	Ж.	0	3	MWS	T436I	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-
4.	М.	41	Ж.	7	34	MWS	T350M	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+
5.	В.	17	М.	0	17	CINCA	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-
6.	П.	8,5	Ж.	0	8,5	CINCA	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-
7.	В.	14	М.	0,6	14	MWS	T350M	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
8.	П.	44	Ж.	0	44	MWS	T350M	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. М. – мужчины, Ж. – женщины.

Оценка переносимости лечения должна проводиться с учетом возникновения нежелательных реакций (НР), в первую очередь тяжелых инфекций: пневмония и другие тяжелые инфекции дыхательных путей >1 случая в год, пиелонефрит и другие тяжелые инфекции мочевыводящих путей >1 случая в год, бактериальный менингит, системная грибковая инфекция и другие тяжелые рецидивирующие инфекции. При проведении терапии ИЛ1-ингибиторами следует воздержаться от использования живых аттенуированных вакцин (табл. 6) [11].

В РКИ показаны высокая эффективность и хорошая переносимость канакинумаба у больных CAPS, а также отсутствие серьезных побочных эффектов. Осложнений и НР, возникающих во время инъекции или в первые несколько часов после нее, не отмечено. Особого внимания требует появление серьезных инфекций во время лечения канакинумабом, поэтому необходим тщательный мониторинг состояния пациента во время и после лечения канакинумабом. Необходимо еще до назначения лечения принимать во внимание эпизоды рецидивирующих инфекционных заболеваний у больного или состояния, предрасполагающие к ним (иммунодефицит и др.).

В последние годы в России растет число больных CAPS, получающих ИЛ1-ингибитор канакинумаб. С 2013 г. в ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой терапия канакинумабом назначена 8 пациентам с CAPS (MWS – 6, CINCA/NOMID – 2; табл. 7). Возраст пациентов на момент включения варьировал от 3 до 44 лет, возраст дебюта болезни – от 0 до 7 лет: 7 из 8 пациентов заболели в возрасте до 1 года, среди них 6 – с рождения. В исследовании представлено 2 семейных случая MWS (мать и дочь, мать и сын). Давность заболевания на момент начала терапии составляла от 3 до 44 лет. У всех больных был проведен молекулярно-генетический анализ для выявления мутации в гене *NLRP3 (CIAS1)*. У 6 больных с MWS выявлены мутации: Thr436Ile и Thr438Ile, Thr350Met – у 4 (оба семейных случая); у 2 пациентов с клинически достоверным фенотипом CINCA/NOMID мутаций не отмечено. У всех пациентов до назначения канакинумаба имелись признаки активного заболевания (см. табл. 7): сыпь и лихорадка (у всех), глазные симптомы (у 7) в виде конъюнктивита или увеита, нейросенсорная тугоухость (у 4), суставные проявления (у 7), лимфаденопатия (у 6), поражение ЦНС (у 2; у 1 – в анамнезе), боль в животе (у 2), стоматит (у 4), отставание в

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

физическом развитии у пациентов с CINCA/NOMID (у 1 с нарушением интеллектуального развития и когнитивных функций), повышение уровня острофазовых маркеров (у всех). Длительность приема канакинумаба составила от 3,5 мес до 2,5 лет. Препарат назначали в стандартной дозе. На фоне лечения у всех пациентов уже в течение первых суток отмечено клиническое улучшение: нормализация самочувствия, существенное улучшение настроения, эмоциональный подъем, купирование лихорадки, исчезновение сыпи, уменьшение выраженности лимфаденопатии и гепатоспленомегалии, купирование или уменьшение выраженности глазных симптомов, субъективное улучшение слуха и аудиограммы при дальнейшем динамическом контроле, снижение уровня острофазовых маркеров (табл. 8). У 1 пациентки, получавшей ГК, их удалось полностью отменить. Осложнений и побочных реакций во время или в первые несколько часов после инъекции не отмечено. Переносимость терапии в целом была хорошей. НР зарегистрированы у 1 (12,5%) пациентки с MWS, у которой в процессе лечения отмечено повторное появление кожных изменений в виде кольцевидной гранулемы. После детального обследования и исключения всех возможных причин эти изменения расценены как проявление грибковой инфекции. На фоне антигрибковой терапии наступило клиническое улучшение. В связи с этим временно приостановленная терапия канакинумабом была возобновлена. Все пациенты продолжают прием препарата. Увеличения дозы и сокращения интервалов между инъекциями из-за потери эффективности или НР не было.

Таким образом, на основе современных рекомендаций по ведению больных с АВЗ, а также собственного опыта разработан алгоритм диагностики CAPS, позволяющий оптимизировать его дифференциальную диагностику с сЮА и другими АВЗ, раннее назначение эффективной терапии, а

Таблица 8. Показатели острофазовых маркеров у пациентов с CAPS до (I) и на фоне (II) лечения канакинумабом

№	Пациент	Диагноз	СОЭ, мм/ч		СРБ, мг/л		Лейкоциты, тыс.	
			I	II	I	II	I	II
1.	К.	MWS	24	10	52,8	4,4	23,5	7,0
2.	М.	MWS	29	6	22,8	0,5	21,0	6,4
3.	Д.	MWS	30	3	30,8	2,4	15,4	7,9
4.	М.	MWS	60	7	23,5	0,5	12,9	4,9
5.	В.	CINCA	68	22	192	2,6	17,8	5,7
6.	П.	CINCA	45	4	89,5	8,5	13	9,5
7.	В.	MWS	48	5	23,9	0,4	22	6,3
8.	П.	MWS	35	12	18	1,2	27	5,7

также мониторинг пациентов. Повышение уровня информированности врачей различных специальностей, расширение знаний в области АВЗ и CAPS как их наиболее ярких представителей, появление новых диагностических возможностей и технологий позволило улучшить и ускорить диагностику этих редких, но встречающихся в реальной врачебной практике заболеваний. Сегодня имеются ГИБП, позволяющие проводить лечение пациентов с CAPS в рамках стратегии «Тreat to target». Внедрение биологической терапии оказало революционное влияние на выживаемость, исходы, прогноз и качество жизни таких пациентов. Продолжаются клинические исследования, посвященные применению и оценке переносимости ИЛ1-ингибиторов у пациентов очень раннего возраста (младше 2 лет) с небольшой массой тела, поскольку CAPS – генетически обусловленная группа заболеваний, которые могут возникать в первые дни жизни. По мере регистрации новых препаратов появятся и новые возможности для очень раннего начала терапии. Тщательный мониторинг больных с редкими заболеваниями, получающих таргетную терапию, – важная задача клиницистов и обязательное условие для осуществления стратегии «Тreat to target».

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;(13):55-64. [Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2014;(13): 55-64. (In Russ.)].
2. Caso F, Rigante D, Vitale A, et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:513782. doi: 10.1155/2013/513782. Epub 2013 Oct 24.
3. Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: An Update on Diagnosis and Treatment Response. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011 Feb;11(1):12-20. doi: 10.1007/s11882-010-0160-9.
4. Гатторно М. Криопирин-ассоциированный периодический синдром. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12(1):57-62. [Gattorno M. Cryopyrin-associated periodic syndrome. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2013;12(1):57-62. (In Russ.)].
5. Kuemmerle-Deschner JB, Samba SD, Tyrrell PN, et al. Challenges in diagnosing Muckle-Wells Syndrome: identifying two distinct phenotypes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 May;66(5):765-72. doi: 10.1002/acr.22206.
6. Cantarini L, Vitale A, Lucherini OM, et al. Childhood versus adulthood-onset autoinflammatory disorders: myths and truths intertwined. *Reumatismo*. 2013 Jun 12;65(2): 55-62. doi: 10.4081/reumatismo.2013.55.
7. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1177-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200549. Epub 2012 Feb 29.
8. Gattorno M, Sormani NP, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;58(6):1823-32. doi: 10.1002/art.23474.
9. Federici S, Sormani M, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5): 799-805. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206580. Epub 2015 Jan 30.
10. Shinar Y, Obici L, Aksentjevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1599-605. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201271. Epub 2012 Jun 1.

11. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546. Epub 2015 Jun 24.
12. Tilson H, Primates P, Kim D, et al. Methodological challenges in monitoring new treatments for rare diseases: lessons from the cryopyrin-associated periodic syndrome registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Sep 10;8:139. doi: 10.1186/1750-1172-8-139.
13. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Apr;28(2):263-76. doi: 10.1016/j.berh.2014.05.005.
14. 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 Oct 31;4:351. doi: 10.3389/fimmu.2013.00351.
15. FDA Approval labels. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
16. European public assessment reports. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp>
17. Kone-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R202. doi: 10.1186/ar3535. Epub 2011 Dec 9.
18. 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 Jun 4;360(23):2416-25. doi: 10.1056/NEJMoa0810787.
19. Kuemmerle-Deschner J, Haug I. Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Dec;5(6):315-29. doi: 10.1177/1759720X13502629..
20. Toker O, Hashkes PJ. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Biologics*. 2010 May 25;4:131-8.
21. 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 Dec;70(12):2095-102. doi: 10.1136/ard.2011.152728. Epub 2011 Aug 21.
22. Russo RA, Melo-Gomes S, Lachmann HJ, et al. Efficacy and safety of canakinumab therapy in paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: a single-centre, real-world experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):665-70. doi: 10.1093/rheumatology/ket415. Epub 2013 Dec 17.
23. 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 confident registry. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(10): S78.
24. Kuemmerle-Deschner J, Koitschev A, Ummenhofer K, et al. Hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):824-31. doi: 10.1002/art.37810.
25. Koitschev A, Gramlich K, Hansmann S, et al. Progressive familial hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Acta Otolaryngol*. 2012 Jul;132(7):756-62. doi: 10.3109/00016489.2012.656321. Epub 2012 Apr 12.
26. Sibley CH, Chioato A, Felix S, et al. A 24-month open-label study of canakinumab in neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1714-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204877. Epub 2014 Jun 6.
27. Goldbach-Mansky R, Sibley C, Felix S, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with NOMID/CINCA. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(suppl.3):291.
28. 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 Feb 26;15(1):R33. doi: 10.1186/ar4184.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.