

Т.В. Слепцова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, К.В. Савостьянов¹, А.А. Пушков¹, А.Г. Никитин¹,
Т.М. Бзарова¹, С.И. Валиева¹, А.Н. Фетисова¹, А.В. Пахомов¹, Н.В. Журкова¹, Р.В. Денисова¹,
К.Б. Исаева¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Опыт применения канакинумаба у пациента с тяжелым криопиринассоциированным синдромом (синдром CINCA/NOMID)

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 22.06.2014 г., принята к печати: 25.06.2014 г.

Представлено наблюдение тяжелого течения криопиринассоциированного синдрома (синдрома CINCA/NOMID). Описано успешное применение моноклональных антител к интерлейкину 1 β — канакинумаба — у пациента с хроническим неврологическим кожным и суставным синдромом. Уже через 1 нед лечения полностью купировались лихорадка, сыпь и болевой синдром, уменьшились контрактуры в суставах. Через 8 нед терапии у ребенка практически полностью восстановились движения в пораженных суставах, мальчик начал самостоятельно стоять, говорить простые слова; снизились и нормализовались лабораторные показатели активности болезни (скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок). Через 12 нед ребенок стал ходить с поддержкой, говорить простые фразы. Приведенный клинический пример демонстрирует высокую эффективность канакинумаба у больного хроническим неврологическим кожным и суставным синдромом и свидетельствует о перспективности терапевтического применения блокатора интерлейкина 1 β у больных на ранних стадиях заболевания до развития необратимой костно-хрящевой деструкции и тяжелого поражения центральной нервной системы. Нежелательных явлений на фоне терапии канакинумабом зарегистрировано не было.

Ключевые слова: дети, аутовоспалительные синдромы, криопиринассоциированный синдром, CINCA/NOMID, канакинумаб.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (3): 97–102)

ВВЕДЕНИЕ

Аутовоспалительными заболеваниями (синдромами) человека (human autoinflammatory disease, HAIDS) называют гетерогенную группу редких генетически детерми-

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

T.V. Sleptsova¹, E.I. Alekseeva^{1, 2}, K.V. Savost'yanov¹, A.A. Pushkov¹, A.G. Nikitin¹, T.M. Bzarova¹, S.I. Valieva¹,
A.N. Fetisova¹, A.V. Pakhomov¹, N.V. Zhurkova¹, R.V. Denisova¹, K.B. Isaeva¹, E.G. Chistyakova^{1, 2}

¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Experience in Application of Canakinumab in Patients with Cryopyrin-Associated Syndrome (Syndrome CINCA/NOMID)

The article describes the monitoring of severe cryopyrin-associated syndrome (syndrome CINCA/NOMID). The following clinical case indicates successful application of homogeneous antibodies to interleukin 1 β — canakinumab — in patient with chronic neurologic dermatic articular syndrome. Fever, rash and pain syndrome completely jugulated, contractures of articulation joints decreased in a week since the beginning of the treatment. In 8 weeks of therapy movements of affected joints almost completely restored, the boy could stay, spell simple words; decreased and normalized laboratory test values of disease activity (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein). In 12 weeks the child could move with assistance, say simple phrases. The following clinical case shows high efficiency of application of canakinumab in chronic neurologic dermatic articular syndrome treatment and indicates the perspectives of therapeutic use of interleukin 1 β blocking agent in patients with early stage of disease before the progress of nonreversible osteochondrous destruction and serious injury of cerebrospinal nervous system. No adverse event were registered on treatment with application of canakinumab.

Key words: children, autophlogistic syndromes, cryopyrin-associated syndrome, CINCA/NOMID, canakinumab.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (3): 97–102)

инфекционных причин [1]. Аутовоспалительные синдромы чаще всего дебютируют в детском возрасте, иногда на первом году жизни, и поэтому являются в первую очередь педиатрической проблемой. Большинство аутовоспалительных синдромов — это моногенные заболевания (обусловлены мутацией одного гена), наследуемые по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу.

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 является гиперактивация системы естественного (антигеннеспецифического) иммунитета и гиперпродукция белков реакции острой фазы — С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоида А (SAA) и др., а ведущим медиатором воспаления — интерлейкин (ИЛ) 1 или фактор некроза опухоли (ФНО) α .

Аутовоспалительные заболевания, связанные с мутациями в гене *NLRP3*, который кодирует белок криопирин, называют криопиринассоциированными периодическими синдромами (CAPS). Белок *NLRP3* является ключевым в активации клеток врожденного иммунитета (моноцитов и макрофагов) через цитоплазматический мультипротеиновый комплекс, именуемый инфламмосомой, играет важную роль в активации основного провоспалительного цитокина ИЛ 1β и развитии системного воспаления [1–9].

Известно, что в Российской Федерации зарегистрировано несколько пациентов с такой формой патологии [10]. CAPS имеют аутосомно-доминантный тип наследования и состоят из спектра трех клинических состояний: семейный холододвой аутовоспалительный синдром (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS); синдром Макла–Уэлса (Muckle–Wells syndrome, MWS); CINCA/NOMID-синдром — хронический неврологический кожный и суставной синдром (chronic neurologic cutaneous and articular syndrome), младенческое мульти-системное воспалительное заболевание (neonatal onset multisystem inflammatory disease, NOMID).

В настоящее время CAPS рассматривают как клинические варианты одной болезни с различной выраженностью признаков и степенью тяжести патологического процесса и исхода, при этом FCAS является самым легким, MWS занимает промежуточное положение, а CINCA/NOMID — самая тяжелая форма.

Синдром CINCA/NOMID обычно является спорадическим, связан с мутациями *de novo*. У пациента с CINCA-фенотипом можно наблюдать ранний дебют уртикарной сыпи, лихорадку, типичные дисморфические изменения лица — гипоплазию средней части лицевого скелета, поражение суставов с явлениями артрита и, возможно, костной дисплазией, раннюю потерю слуха, связанную с воспалительным процессом во внутреннем ухе. У пациентов также имеет место поражение дисков зрительных нервов — папиллоэдема, связанная

с наличием внутричерепной гипертензии вследствие хронического асептического менингита. В результате хронического воспаления мозговых оболочек развивается прогрессирующая атрофия головного мозга, что приводит к отставанию в умственном развитии. Также в связи с развитием атрофии зрительных нервов у пациентов развивается слепота. Прогноз заболевания крайне неблагоприятный. Смертность в подростковом возрасте составляет около 20%, в основном по причине развития инфекционных осложнений или неврологических нарушений. У доживших до взрослого периода пациентов основным осложнением и причиной гибели является АА-амилоидоз, который у 20% больных развивается к 20 годам жизни.

В то же время современный уровень развития клинической медицины, медицинской генетики и фармакологии позволил создать препарат, способный предотвратить развитие тяжелых необратимых осложнений и инвалидизацию детей с CAPS.

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

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больной К., возраст 2,5 года, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей (НЦЗД) в течение 6 мес. Мальчик родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии, кольпита; от срочных родов на 36–37-й нед. Вес ребенка при рождении составил 2630 г, длина тела — 49 см; оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. После рождения в течение 3 нед находился на втором этапе выхаживания с диагнозом «Недоношенность 1-й ст.». С рождения на искусственном вскармливании. С раннего возраста отмечалось отставание в физическом и психомоторном развитии. Вес в возрасте 1 мес был равен 3530 г, в 3 мес — 5530 г, в 6 мес — 7130 г, в 12 мес — 8930 г, в 2 года — 10 кг. Ребенок начал держать голову в 4 мес, сидеть — в 1 год 1 мес. К 2,5 годам не умел стоять, ходить, речь — на уровне лепета. Профилактические прививки не проводились. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

С рождения у мальчика имелась пятнисто-папулезная сыпь. Пациент наблюдался педиатром, диетологом по месту жительства; состояние расценивали как аллергическую реакцию на смеси. На фоне смены питания и назначения десенсибилизирующей терапии положительной динамики не отмечено. В возрасте 5 мес в клиническом анализе крови пациента впервые обнаружен лейкоцитоз до 35×10^9 /л, анемия со снижением концентрации гемоглобина до 100 г/л. В возрасте 1 года 4 мес без видимых провоцирующих причин появилась припухлость правого коленного сустава. По поводу артрита был назначен нестероидный противовоспалительный препарат (Диклофенак натрия). Положительной динамики в состоянии достигнуто не было, припухлость сустава сохранялась. В возрасте 1 г 8 мес у ребенка появились немотивированные подъемы температуры до 38,4 °С. Мальчик был госпитализирован по месту жительства с диагнозом «Юношеский артрит». При обследовании

довании в клиническом анализе крови: гипохромная анемия — гемоглобин 106 г/л, лейкоцитоз — 30×10^9 /л, тромбоцитоз — 531×10^9 /л, повышение СОЭ до 40 мм/ч. В иммунологическом анализе: повышение сывороточной концентрации СРБ (++++). Офтальмологом был диагностирован увеит. С целью уточнения диагноза и проведения лечения ребенок был направлен на госпитализацию в ревматологическое отделение НЦЗД.

В возрасте 2 лет 2 мес пациент впервые поступил в ревматологическое отделение НЦЗД для обследования и коррекции терапии. При поступлении состояние ребенка расценено как тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена лихорадкой, болью и ограничением движений в обоих коленных суставах, отставанием в психомоторном развитии. Положение ребенка было вынужденным, мальчик самостоятельно не стоял, не ходил (рис. 1А). При осмотре обращали на себя внимание фенотипические особенности: голова гидроцефальной формы, выступающие лобные бугры, запавшее переносье (рис. 1Б). Окружность головы составляла 52 см, пальпировался большой родничок (0,5×0,5 см). Имела место задержка психомоторного и физического развития: при росте 80 см (<3%, соответствует норме в 1,5 года) вес был равен 10 кг (<3%, соответствует норме в 1 год); речь мальчика была развита на уровне лепета; тонус мышц диффузно снижен. На коже лица, туловища, ягодич, конечностей — обильная сливная пятнисто-папулезная и уртикарная сыпь, зудящая (рис. 1А–Г). При осмотре были выявлены деформации, ограничение движений и болевые сгибательные контрактуры в обоих коленных суставах (рис. 2). При обследовании в клиническом анализе крови: гипохромная анемия — гемоглобин 86 г/л, лейкоцитоз — $62,3 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз — 967×10^9 /л, повышение СОЭ до 45 мм/ч. В иммунологическом анализе: повышение сывороточной концентрации СРБ до 74 мг/л (N до 5) (табл.). Ребенку были проведены компьютерная томография органов грудной полости, рентгенологическое исследование пораженных суставов, определение концентрации антител к артритогенным инфекциям в сыворотке крови. Данных за онкогематологический, инфекционный, в т. ч. специфический, процесс получено не было. Деструктивные изменения в костях не выявлены. По данным рентгенографии

Рис. 1 А–Г. Общий вид пациента до терапии канакинумабом



определялось разрастание эпифизов без признаков костно-хрящевой деструкции. Мальчик был осмотрен офтальмологом, диагностирован двусторонний увеит.

В связи с подозрением на аутовоспалительный синдром ребенок был проконсультирован ЛОР-врачом и сурдологом, диагностирована двусторонняя тугоухость.

По данным магнитно-резонансной томографии

Рис. 2. Экссудативно-пролиферативные изменения и контрактуры в коленных суставах до терапии канакинумабом



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

Показатели	До начала лечения канакинумабом	Через 1 нед терапии	Через 8 нед терапии	Через 12 нед терапии
Лихорадка, °С	38,6	Нет	Нет	Нет
Сыпь	+	Нет	Нет	Нет
Число суставов с активным артритом	2	2	0	0
Число суставов с ограничением функции	2	2	2	1
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	89	32	5	8
Гемоглобин, г/л	86	98	108	118
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	3,2	4,89	5,2	4,9
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	967	690	437	442
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	62,3	24,5	14,8	9,8
С-реактивный белок, мг/л (N до 5)	74	32	3	3

Рис. 3 А, Б. Общий вид пациента на фоне терапии канакинумабом



определялась картина перивентрикулярной лейкопатии, субатрофии лобно-височных отделов головного мозга, вторичная вентрикуломегалия, киста промежуточного паруса, киста шишковидной железы.

Ребенок был проконсультирован генетиком: с учетом клинической картины у пациента заподозрен синдром CINCA.

Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы все кодирующие экзоны и прилегающие интронные области генов *TNFRSF1A* и *NLRP3*. Анализ проводили на геномном секвенаторе ABI 3500 XL (США), используя встроенное программное обеспечение Sequencing Analysis Software v. 5.4. Анализ геномных вариантов проводили с использованием программного обеспечения Alamut Visual. В экзоне 04 гена *NLRP3* была обнаружена мутация с.796С > Т (*p.Leu266Phe*) в гетерозиготном состоянии. Мутация ранее не описана в базах данных (HGMD, SwissProt и др.), по данным компьютерного анализа Alamut Visual является патогенной.

За время госпитализации у ребенка отмечали постоянную потребность в приеме легкоусваиваемых углеводов. Исследование ацилкарнитинов в крови показало повышение содержания ацилкарнитинов C14, C14-1, что стало показанием для проведения молекулярно-генетического анализа на недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот. Генетический анализ подтвердил диагноз.

На основании данных анамнеза, клинической картины, а также результатов лабораторного и инструментального обследования, включая секвенирование гена *NLRP3*, установлен диагноз: «Криопиринассоциированный периодический синдром, тяжелая форма (синдром CINCA/NOMID); нарушение β -окисления жирных кислот (недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот; тип наследования — аутосомно-рецессивный)».

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

Традиционные терапевтические мероприятия у пациентов с CAPS заключаются в предупреждении воздействия холода и назначении нестероидных противовоспалительных средств. У ряда больных была показана 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 ИЛ 1, продемонстрировавшие быстрое и значительное уменьшение выраженности всех симптомов заболевания.

Препаратом выбора стал канакинумаб в дозе 4 мг/кг массы тела 1 раз в 8 нед.

После первой инъекции канакинумаба у ребенка полностью купировались лихорадка, кожный и болевой синдром, уменьшились контрактуры в суставах, снизились лабораторные показатели активности болезни — СОЭ, сывороточный уровень СРБ (см. табл.). Через 8 нед лечения практически полностью восстановились движения в пораженных суставах; мальчик начал самостоятельно стоять, говорить простые слова; нормализовались лабораторные показатели активности болезни (СОЭ и СРБ; рис. 3–5). Через 12 нед ребенок стал ходить с поддержкой, говорить простые фразы.

В течение 3 мес пациент постоянно получал канакинумаб. Побочных эффектов терапии отмечено не было.

Анализ представленного клинического случая демонстрирует успешное применение канакинумаба для лечения тяжелого CAPS, высокую безопасность препарата. Терапия канакинумабом позволила не только купировать лихорадку, сыпь, воспалительные изменения в суставах, восстановить функциональную актив-

Рис. 4. Отсутствие припухлости в коленных суставах на фоне терапии канакинумабом



Рис. 5 А, Б. Функциональная способность в коленных суставах на фоне терапии канакинумабом



ность пациента, но и способствовала улучшению психомоторного развития ребенка, улучшению качества его жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнеза болезни ребенка, а именно: возраст дебюта заболевания, тяжелое агрессивное течение артрита, быстрое развитие инвалидизации, наличие системной воспалительной реакции, кожного и суставного синдрома, неврологической симптоматики, позволил заподозрить, а молекулярно-генетическое исследование — подтвердить диагноз редкого наследственного заболевания — синдрома CINCA. Несмотря на то, что заболевания указанной группы относят к редкой патологии (частота встречаемости составляет 1:1000–1:100 000), реальный шанс встретить пациента с подобной болезнью существует у каждого практикующего педиатра, в т.ч. в Российской Федерации.

Значительное число диагностических ошибок и позднего распознавания указанных заболеваний обусловлено многими объективными и субъективными причинами, включая недостаточную осведомленность педиатров об этой патологии и недоступность генетической диагностики синдромов. Кроме того, анализ результатов ряда исследований показал, что генетический анализ подтверждает лишь 30–40% клинически установленных диагнозов [11].

Ген *NLRP3* расположен в хромосомной области 1q44 и кодирует один из доменов макромолекулярного комплекса *NLRP3*-инфламмосомы [12]. Известно, что большинство описанных мутаций, приводящих к развитию CAPS, локализуется 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 ИЛ 1. Большинство мутаций являются миссенс-мутациями и наследуются по аутосомно-доминантному типу. Однако в случае синдрома CINCA/NOMID выявляют большой процент спорадических мутаций в гене *NLRP3*, а также встречаются случаи соматического мозаицизма [13]. Мутация с.796C > T, идентифицированная у пациента, расположена в экзоне 04 гена *NLRP3* в области, содержащей мутации, которые приводят к развитию синдрома CINCA/NOMID. В настоящее время производится оценка клинической значимости данной мутации в исследованиях *in vitro*.

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

Очень важно распознавать таких больных как можно раньше — на первом году жизни, еще до развития необратимых изменений центральной нервной системы — и своевременно приступать к лечению, поскольку раннее начало терапии позволит предотвратить развитие тяжелых необратимых осложнений.

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

Выбор тактики лечения оправдан. В клинических исследованиях установлена ключевая роль ИЛ 1 при CAPS [2–9]. Применение ингибиторов ИЛ 1 (анакинра, канакинумаб, рилонацепт) в настоящее время является единственным эффективным методом лечения, по сути — терапией «спасения». Канакинумаб, полностью человеческое анти-ИЛ 1 β моноклональное антитело, которое селективно связывается с растворимым ИЛ 1 β , является единственным блокатором ИЛ 1, зарегистрированным в Российской Федерации по показанию «криопиринассоциированный периодический синдром».

Начальные клинические исследования оценки эффективности блокаторов ИЛ 1 и более поздние исследования с длительным наблюдением, проведенные главным образом у пациентов с семейной холодовой крапивницей и синдромом Макла–Уэлса, продемонстрировали быстрое купирование основных клинических симптомов, в т.ч. сыпи, головной боли, лихорадки, боли в суставах, а также снижение лабораторных показателей активности у 64–97% пациентов [14–18].

Канакинумаб индуцировал полный ответ в открытой фазе 48-недельного исследования, в которое вошли 35 пациентов с CAPS (33 — с синдромом Макла–Уэлса и 2 — 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 [14].

Опыт двухлетнего наблюдения за 166 пациентами с CAPS, лечившихся канакинумабом, показал долгосрочную эффективность препарата [18]. Кроме того, у пациентов с уже развившейся неврологической симптоматикой и глухотой на фоне блокады ИЛ 1 отмечалась регрессия неврологических нарушений [15, 19, 20].

Одной из причин гибели пациентов с синдромом CAPS является амилоидоз. ИЛ 1 — это индуктор синтеза SAA, содержание которого повышается при аутовоспалительных синдромах. При отсутствии лечения CAPS приводит к почечной недостаточности в связи с отложением амилоидных депозитов, что является фатальным для больного. Однако лечение блокатором ИЛ 1 заметно снижает синтез SAA, улучшает функцию почек и, соответственно, прогноз заболевания [21–23].

Мировой опыт успешного применения блокаторов ИЛ 1 у пациентов с различными вариантами CAPS дал основание назначить нашему пациенту канакинумаб (в форме лиофилизата для приготовления раствора для подкожного введения). Аллергической реакции на введение канакинумаба не было, введение препарата ребенок переносил хорошо.

Анализ терапевтической эффективности показал, что у пациента с длительностью болезни 2 года назначение канакинумаба позволило уже через 1 нед значительно снизить активность заболевания, а через 8 нед — купировать островоспалительные изменения в суставах,

уменьшить инвалидизацию и повысить качество жизни. Использование канакинумаба обеспечило восстановление функции в пораженных суставах, способствовало психомоторному развитию ребенка, нормализации лабораторных показателей активности, возвращению ребенка к полноценной жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. *Вопр. совр. 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 β processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells auto-inflammatory disorder. *Immunity*. 2004; 20: 319–325.
3. 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: 1505–1515.
4. Gattorno M., Tassi S., Carta S., Delfino L., Ferlito F., Pelagatti M.A. et al. Pattern of interleukin-1 β secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 3138–3148.
5. Goldbach-Mansky R., Dailey N.J., Canna S.W., Gelabert A., Jones J., Rubin B.I. et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 β inhibition. *N. Engl. J. Med*. 2006; 355: 581–592.
6. Rosengren S., Mueller J.L., Anderson J.P., Niehaus B.L., Misaghi A., Anderson S. et al. Monocytes from familial cold autoinflammatory syndrome patients are reactivated by mild hypothermia. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2007; 119: 991–996.
7. Stack J.H., Beaumont K., Larsen P.D., Straley K.S., Henkel G.W., Randle J.C. et al. IL-converting enzyme/caspase-1 inhibitor VX-765 blocks the hypersensitive response to an inflammatory stimulus in monocytes from familial cold autoinflammatory syndrome patients. *J. Immunol*. 2005; 175: 2630–2634.
8. Tassi S., Carta S., Delfino L., Caorsi R., Martini A., Gattorno M. et al. Altered redoxstate of monocytes from cryopyrin-associated periodic syndromes causes accelerated IL-1 β secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107: 9789–9794.
9. 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: 2629–2636.
10. URL: http://www.printo.it/eurofever/eurofever_results.asp
11. 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; 62 (4): 1158–1166.
12. 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.
13. 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.
14. 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: 2416–2425.
15. Kitley J.L., Lachmann H.J., Pinto A., Ginsberg L. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology*. 2010; 74: 1267–1270.
16. 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: 202.
17. 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-1 β mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res. Ther*. 2011; 13: 34.
18. 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: 2095–2102.
19. Ahmadi N., Brewer C.C., Zalewski C., King K.A., Butman J.A., Plass N. et al. Cryopyrin-associated periodic syndromes: otolaryngologic and audiologic manifestations. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2011; 145: 295–302.
20. Klein A.K., Horneff G. Improvement of sensorineural hearing loss in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra. *Klin. Padiatr*. 2011; 222: 266–268.
21. Ait-Abdesselam T., Lequerre T., Legallier 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: 616–617.
22. Kuemmerle-Deschner J.B., Tyrrell P.N., Koetter I., Witkowski 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: 840–849.
23. 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: 477–481.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты лечения больного К. позволяют сделать вывод о том, что назначение канакинумаба пациентам с синдромом CAPS в раннем возрасте позволяет достичь ремиссии и предотвратить инвалидизацию у больных с тяжелым течением заболевания.

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, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами.

Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.