

# Семейный случай синдрома Muckle–Wells в российской популяции: первые успехи терапии ингибитором интерлейкина 1 канакинумабом

Салугина С.О.<sup>1</sup>, Федоров Е.С.<sup>1</sup>, Захарова Е.Ю.<sup>2</sup>, Евсикова М.Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Медико-генетический научный центр, Москва, Россия

<sup>1</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Синдром Muckle–Wells (MWS) – аутовоспалительное заболевание, относящееся к группе криопирин-ассоциированных периодических синдромов (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome – CAPS). MWS считается одним из промежуточных по степени тяжести среди CAPS и занимает место между самым тяжелым CAPS – хроническим младенческим нервно-кожно-артикулярным синдромом/младенческим мультисистемным воспалительным заболеванием (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease – CINCA/NOMID) и наиболее легким – семейной холодовой крапивницей (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome – FCAS). MWS, как и все криопиринопатии, обусловлен мутацией гена NLRP3 (CIAS1), тип наследования – аутосомно-доминантный. В зарубежной литературе описаны семейные случаи MWS, в России такие примеры единичны. Представленное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует семейный, генетически подтвержденный, случай MWS у матери и дочери в российской популяции и показывает, как долго (иногда на протяжении десятка лет и более) может формироваться полный симптомокомплекс заболевания. Отражены также результаты лечения у обеих пациенток ингибитором интерлейкина 1 канакинумабом. Показана высокая эффективность препарата в отношении клинических проявлений MWS, острофазовых маркеров, его хорошая переносимость.

**Ключевые слова:** аутовоспалительные заболевания; криопирин-ассоциированный периодический синдром; синдром Muckle–Wells; семейный случай; ингибиторы интерлейкина 1; канакинумаб; лечение.

**Контакты:** Светлана Олеговна Салугина; [pafon1@yandex.ru](mailto:pafon1@yandex.ru)

**Для ссылки:** Салугина СО, Федоров ЕС, Захарова ЕЮ, Евсикова МД. Семейный случай синдрома Muckle–Wells в Российской популяции: первые успехи терапии ингибитором интерлейкина 1 канакинумабом. Современная ревматология. 2015;(1):66–71.

*A familial case of Muckle–Wells syndrome in a Russian population: The first successes of therapy with the interleukin 1 inhibitor canakinumab*  
Salugina S.O.<sup>1</sup>, Fedorov E.S.<sup>1</sup>, Zakharova E.Yu.<sup>2</sup>, Evsikova M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Research Center of Medical Genetics, Moscow, Russia

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

<sup>2</sup>1, Moskvorechye St., Moscow 115478

Muckle–Wells syndrome (MWS) is an autoinflammatory disease belonging to a group of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). It is considered to be one of the intermediately severe conditions among CAPSs and to be intermediate between the severest syndrome – Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (CINCA/NOMID) and the mildest syndrome – Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS). MWS, like all cryopyrinopathies, is caused by a mutation in the NLRP3 (CIAS1) gene; it shows an autosomal inheritance pattern. There are reports on familial MWS cases in the foreign literature; such examples are sporadic in Russia. The given clinical observation clearly demonstrates a genetically verified familial case of MWS in a mother and her daughter in a Russian population and shows how long (occasionally during tens of years or more) the complete complex of the disease may be formed. The results of treatment with the interleukin-1 inhibitor canakinumab in both patients are also given. The high good tolerability and high efficacy of the drug against the clinical manifestations of MWS and acute-phase markers are shown.

**Key words:** autoinflammatory diseases; cryopyrin-associated periodic syndrome; Muckle–Wells syndrome; familial case; interleukin-1 inhibitors; canakinumab; treatment.

**Contact:** Svetlana Olegovna Salugina; [pafon1@yandex.ru](mailto:pafon1@yandex.ru)

**For reference:** Salugina SO, Fedorov ES, Zakharova EYu, Evsikova MD. A familial case of Muckle–Wells syndrome in a Russian population: The first successes of therapy with the interleukin 1 inhibitor canakinumab. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):66–71.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-66-71>

Синдром Muckle–Wells (MWS – OMIM 191900) – типичное аутовоспалительное заболевание (или синдром, ABC), относящееся к группе криопирин-ассоциированных периоди-

ческих синдромов (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome – CAPS). По степени тяжести MWS занимает промежуточную позицию между самым тяжелым CAPS – хроническим мла-

денческим нервно-кожно-артикулярным синдромом/младенческим мультисистемным воспалительным заболеванием (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease – CINCA/NOMID) и наиболее легким – семейной холодовой крапивницей (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome – FCAS) [1]. MWS, как и все криопиринопатии, обусловлен мутацией гена *NLRP3* (*CIAS1*), расположенного на длинном плече 1-й пары хромосом и кодирующего белок криопирин [2–4]. Его мутация приводит к нарушению функционирования инфламмосомы, гиперактивации системы интерлейкина (ИЛ) 1, избыточной продукции ИЛ1 $\beta$  и развитию системного воспаления. Заболевание является наследственно обусловленным, тип наследования – аутосомно-доминантный. Однако встречаются и спорадические случаи [5]. Генетическая мутация открыта в 2001 г. [2]. Такие мутации обнаруживаются у 50–70% пациентов.

Первое сообщение о MWS появилось в 1962 г., когда T.J. Muckle и M. Wells на примере 9 взрослых пациентов описали характерную для этого заболевания триаду симптомов: уртикарную сыпь, глухоту и амилоидоз [6, 7]. Сообщалось о 18 больных членах английской семьи в 5 поколениях, 9 из которых имели признаки заболевания с детства или юности [8]. Спектр возможных проявлений MWS в дальнейшем расширился и в настоящее время включает такие признаки, как лихорадка, утомляемость, конъюнктивит, иногда увеит, артралгии/артриты, миалгии, раздражительность, головная и абдоминальная боль, афты на слизистой оболочке полости рта, перикардит [1, 5, 7, 9–11]. MWS характеризуется повторяющимися эпизодами лихорадки и сыпи, ассоциированными с суставными и глазными проявлениями, однако лихорадка присутствует не всегда. Сыпь иногда не исчезает длительное время. Воспалительные атаки могут провоцироваться холодом или, наоборот, воздействием высоких температур, а также стрессом, интенсивной физической нагрузкой, но возникают и без причины. Суставной синдром варьирует от коротких эпизодов артралгий до рецидивирующих артритов крупных суставов. Заболевание протекает в виде повторяющихся атак, которые продолжаются от 1 до 3 дней, однако нередко длительно персистирует. Очаговая неврологическая симптоматика при MWS не описана. Нейросенсорная глухота развивается в 50–70% случаев и является одним из кардинальных диагностических признаков заболевания [12–14]. Частым осложнением MWS (20–40%), развивающимся вследствие хронического воспаления, является АА-амилоидоз [1, 5, 8, 14]. Обычно он манифестирует протеинурией, в дальнейшем приводит к почечной недостаточности. Концентрация белков острой фазы воспаления возрастает во время эпизодов лихорадки и снижается или остается несколько повышенной во время бессимптомных интервалов.



Рис. 1. Кожные проявления MWS (а–д) у больной М.Т. (дочь)

Дебют заболевания возможен как в детском возрасте, так и у взрослых. В 2/3 случаев MWS развивается у детей старшего возраста или подростков, а также у молодых взрослых. Диагностических критериев нет, поэтому диагноз основывается на клинических признаках и подтверждается молекулярно-генетическим исследованием.

MWS – редкая патология, например в США зарегистрировано лишь несколько пациентов, в то время как в Европе – несколько десятков. Во Франции частота MWS составляет 1:360 000 [11, 14]. В России официальной статистики нет. В нашем центре мы диагностировали MWS у 10 пациентов, в том числе семейный случай, который представлен ниже.

**Большая М.Т. (дочь), 18 лет, наблюдалась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2004 г.**

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания, 1-х родов путем кесарева сечения. Раннее развитие соответствовало возрасту. Аллергический и лекарственный анамнез не отягощен. У матери, бабушки и тети периодически отмечаются лихорадка, сыпь, артралгии, миалгии, стоматит, конъюнктивит разной степени выраженности, лабораторные показатели воспалительной активности.

Больна с 10-месячного возраста. Заболевание дебютировало лихорадкой, уртикарной и пятнисто-папулезной сыпью (рис. 1, а–д), которые носили повторяющийся характер. В последующем присоединились мигрирующие артралгии и артрит, миалгии, боль в горле, животе, рецидивирующий афтозный стоматит (рис. 2, а), повышение уровня острофазовых маркеров в крови (СОЭ, СРБ, лейкоцитоз). Заболевание протекало волнообразно со светлыми промежутками без лечения.

В НИИР им. В.А. Насоновой наблюдается с 2004 г. (8 лет), когда была впервые госпитализирована. С этого времени присоединился рецидивирующий конъюнктивит, в 2006 г.

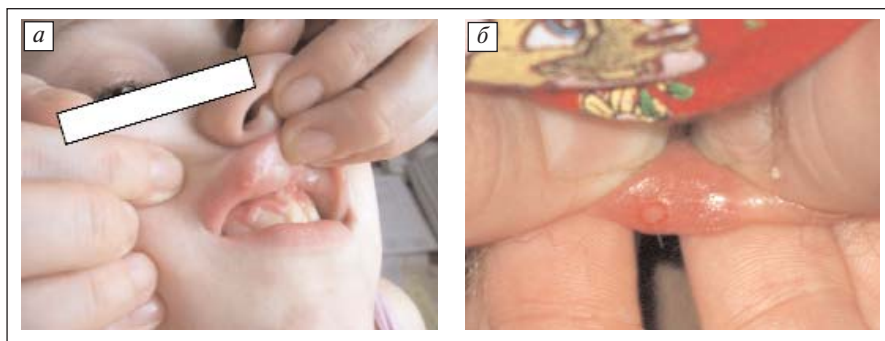


Рис. 2. Афты на слизистой оболочке полости рта и гениталий (а, б) у больной М.Т. (дочь)



Рис. 3. Кожные проявления MWS (а, б) у больной М.В. (мать)

(в 10 лет) диагностирован вялотекущий передний увеит OS, который впоследствии не рецидивировал, наблюдались эпизоды узловатой эритемы, язв гениталий (однократно; рис. 2, б), постоянное повышение уровня острофазовых маркеров. В качестве рабочих диагнозов рассматривались: синдром Висслера–Фанкони, системный ювенильный артрит, системный васкулит, синдром TRAPS, болезнь Бехчета. Предпринимались попытки назначения различных терапевтических схем, включая глюкокортикоиды (ГК) внутрь, плаквенил, азатиоприн, циклоспорин А, применение которых не давало эффекта, либо эффект был нестойкий (ГК), на фоне снижения дозы препаратов отмечались рецидивы. В 2011 г. (в 15 лет) – тонзилэктомия, после чего артралгии купировались. В 2013 г. выполнена аудиограмма, патологии не выявлено.

Жалобы при осмотре в 17 лет: рецидивирующие уртикарные высыпания, эпизоды подъемов температуры до субфебрильных цифр, артралгии, рецидивирующие болезненные афты слизистой оболочки полости рта (1 раз в 3 мес), конъюнктивит, повышение уровня острофазовых маркеров в крови. Рост – 163 см, масса тела – 62,5 кг. Состояние удовлетворительное. На коже голени – отечные эритематозные элементы, местами сливные, на фоне отека подкожной жировой клетчат-



Рис. 4. Афты на слизистой оболочке полости рта у больной М.В. (мать)

ки, без зуда, пятнисто-папулезные высыпания на бедрах, единичные высыпания на плечах. При осмотре слизистой оболочки полости рта выявлена единичная афта на нижней губе. Лимфаденопатия не выражена. Все суставы внешне и функционально сохранены, артрита нет. Внутренние органы без видимой патологии. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Стул и диурез в норме. В анализах крови – СРБ 22,8 мг/л (норма 0–5,0), СОЭ 18 мм/ч. Аудиограмма в норме. Получала лечение метипредом по 1 таблетке в день.

Больная М.В. (мать), 41 года, наблюдалась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Нащоковой с 2000 г., неоднократно госпитализировалась. Болея с 7 лет. В дебюте заболевания отмечались мигрирующие рецидивирующие полиартралгии, артрит коленных, голеностопных, лучезапястных суставов. В течение 3 мес получала ГК. С 7 до 14 лет проводилась сезонная бициллинопрофилактика. В 17 лет (1990 г.) появились рецидивирующая сыпь по типу крапивницы, преимущественно на конечностях (рис. 3, а, б), рецидивирующая фебрильная лихорадка, выраженная слабость, утомляемость, боль в горле, афтозный стоматит (рис. 4), узловатая эритема, афты гениталий и анальной области. Атаки сопровождалась значительным повышением уровня острофазовых маркеров. В 1995 г. – 1-я беременность, крапивница по всему телу. Родоразрешение кесаревым сечением. В 1996 г. стали беспокоить боль внизу живота, нарушение стула. В 1999 г. развилось выраженное обострение в виде рецидива афт на слизистой оболочке полости рта, носа, конъюнктивит, кожные высыпания, отмечались выпадение волос, эмоциональные нарушения. С 2000 г. (в 27 лет) присоединились рецидивирующий конъюнктивит, повышение СОЭ до 60 мм/ч. Стала отмечать снижение слуха

вплоть до полной его потери и потребности в слухопротезировании. В 2006 г. – 2-я беременность и роды. В это время наблюдались стоматит, афты гениталий, прямой кишки, узловатая эритема. В процессе течения заболевания выдвигались разные диагнозы: острая ревматическая лихорадка (ревматизм), ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Стилла взрослых, болезнь Бехчета (антиген HLA-B5 не выявлен). Предпринимались попытки назначения различных медикаментозных средств: бициллинопрофилактика в течение 7 лет, ГК внутрь, плаквенил, азатиоприн, колхицин, метотрексат, применение которых не давало эффекта, либо эффект был нестойкий (ГК), на фоне снижения дозы препаратов отмечались рецидивы, сохранялось повышение уровня остро-

## РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

фазовых маркеров: СОЭ до 31 мм/ч, СРБ до 23,5 мг/л, в моче периодически определялась протеинурия до 1,5 г. Постоянно принимала метипред 1,5 таблетки в день.

При осмотре предъявляла жалобы на рецидивирующую сыпь, эпизоды лихорадки, артрит правого коленного сустава, конъюнктивит, значительное снижение слуха (носит слуховой аппарат), отеки нижних конечностей, повышение уровня острофазовых маркеров в крови. Рост — 162 см, масса тела — 64 кг. Состояние удовлетворительное. На коже голеней — отечные эритематозные элементы, местами сливные, на фоне отека подкожной жировой клетчатки, без зуда, пятнисто-папулезные высыпания на бедрах. Слизистая оболочка полости рта чистая. Лимфаденопатия не выражена. Все суставы внешне и функционально сохранены, артрита нет. Внутренние органы без видимой патологии. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Стул и диурез в норме.

В 2013 г. при молекулярно генетическом исследовании 3-го экзона гена *NLRP3* у матери и дочери выявлена мутация с.1043С>Т (р.348Thr>Met) в гетерозиготном положении. На основании этой находки, данных анамнеза и клинической картины диагностирован криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) — MWS.

Данное наблюдение, наглядно демонстрирующее семейный, генетически подтвержденный, случай MWS в российской популяции, показывает, как долго (иногда на протяжении десятка лет и более) может формироваться полный симптомокомплекс заболевания. В литературе имеются описания семейных случаев MWS [4, 8, 11]. Так, L. Cuisset и соавт. [4] провели 8-летнее исследование 800 пациентов с подозрением на ABC, которых обследовали на наличие мутации гена *NLRP3*. Эта мутация была обнаружена у 135 пациентов: выявлено 22 (16%) спорадических и 113 (84%) семейных (33 семьи) случаев. При этом в 12 семьях признаки заболевания отмечались более чем у 8 членов. Как показало исследование, наиболее частой мутацией (20%) во Франции была р.Thr348Met, которая выявлена и у наших 2 пациентов. Напротив, в исследовании J.V. Kuemmerle-Deschner и соавт. [11] данная мутация имела лишь у 1 пациента, в то время как чаще выявлялись мутации R260W и E311K. О частоте выявленных мутаций гена *NLRP3* в нашей стране преждевременно делать какие-либо выводы, поскольку известно немного таких пациентов и описаны лишь единичные семейные случаи [8].

J.V. Kuemmerle-Deschner и соавт. [11] наблюдали 31 семейный случай MWS, что составило большую часть (91%) включенных в исследование пациентов. В сравнительном аспекте оказалось, что такой признак, как нейросенсорная тугоухость, диагностировался у взрослых пациентов значительно чаще (52%), чем у детей (15%). Кроме того, у взрослых чаще отмечались мышечно-скелетные проявления, утомляемость, а у детей — боль в животе, раздражительность, эпизоды лихорадки. Это подтверждают и наши клинические наблюдения. В отношении других проявлений значительной разницы между группами не было. Диагностика заболевания у взрослых оказалась более сложной, чем у детей. Так, по данным J.V. Kuemmerle-Deschner и соавт. [11], из 34 пациентов с MWS у 21 заболевание диагностировано во взрослом возрасте, время запаздывания диагноза в отличие от детского возраста (3 года) составило в среднем 33 года (максимально — 65 лет). Классическая триада, выделенная T.J. Muckle и M. Wells (уртикарная сыпь, глухота и

амилоидоз), не обнаружена ни у одного пациента, 2 из 3 критериев имели 2/3 взрослых и лишь 15% детей. У половины детей и трети взрослых отмечались рецидивы лихорадки, в то время как P.L. Hawkins и соавт. [12], наблюдавшие семейный случай MWS, указали на наличие лихорадки у всех 3 членов семьи. L. Cuisset и соавт. [4] описали отсутствие лихорадки у 34% среди 85 пациентов с MWS.

Данные, полученные при изучении клинической картины у пациентов с MWS, позволили условно выделить два фенотипа заболевания: 1) детский фенотип MWS, или «системный воспалительный фенотип», с превалированием общевоспалительных системных признаков; 2) MWS-взрослый фенотип, или «органное заболевание», для которого более характерны органные нарушения [11]. Наши наблюдения наглядно отражают целесообразность такого разделения.

Лечение пациентов с MWS ранее представляло определенные трудности ввиду малой эффективности традиционных противоаллергических, противовоспалительных и противоревматических препаратов (нестероидных противовоспалительных препаратов, ГК, базисных противовоспалительных препаратов). Появление биологической терапии создало возможности для успешного ведения таких пациентов и предотвращения осложнений. В настоящее время терапия CAPS, в том числе MWS, разработана, с успехом применяется и основана на проведении ряда клинических исследований. Главной мишенью является ИЛ1 $\beta$ , ключевой провоспалительный цитокин, лежащий в основе развития системного воспаления, поэтому центральное место в лечении занимают ингибиторы ИЛ1: 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 ИЛ1 $\beta$ ). Основными задачами применения ИЛ1-ингибиторов являются: 1) купирование основных симптомов заболевания (лихорадки, сыпи, артралгий и др.); 2) нормализация уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, SAA); 3) предотвращение развития органных повреждений (глухота, амилоидоз и др.) [15]. Существует мировой опыт терапии анакинрой и рилонацептом [15–19], однако в России применение анакинры ограничивается единичными пациентами и отсутствует опыт использования рилонацепта, поскольку эти препараты в нашей стране не зарегистрированы. В России единственным возможным препаратом для официального назначения пациентам с CAPS является канакинумаб. В 2009 г. он зарегистрирован FDA для лечения FCAS и MWS и EMEA для лечения CAPS. В России регистрация канакинумаба при CAPS состоялась в 2011 г. Препарат вводится подкожно 1 раз в 8 нед. У детей в возрасте от 2 лет до 4 лет с массой тела >7,5 кг доза препарата составляет 4 мг/кг, у детей в возрасте старше 4 лет с массой тела  $\geq 15$  кг и  $\leq 40$  кг — 2 мг/кг, при массе тела  $\geq 7,5$  кг и <15 кг — 4 мг/кг. У пациентов с массой тела  $\geq 40$  кг препарат вводят подкожно в дозе 150 мг.

H. Lachmann и соавт. [20] опубликовали результаты многоцентрового 48-недельного двойного слепого рандомизированного исследования 3-й фазы, посвященного оценке эффективности канакинумаба у пациентов с CAPS, в том числе у ранее получавших анакинру (40% больных) или рилонацепт. Исследование состояло из трех этапов. В 1-й открытой фазе в исследование было включено 35 па-

## РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

циентов (среди них 33 пациента с фенотипом MWS) в возрасте от 4 до 75 лет с массой тела от 15 до 100 кг; больные с массой тела >40 кг получали препарат в дозе 150 мг (или 2 мг/кг), больные с массой тела ≤40 кг — путем одной подкожной инъекции. Эффект оценивали на 15-й день и через 8 нед, после чего больных включали в следующую фазу исследования, в которой они получали канакинумаб 150 мг (n=15) или плацебо — ПЛ (n=16) каждые 8 нед до 24 нед. После завершения 2-й фазы или при обострении пациенты (n=31) в 3-й открытой фазе получали вдвое большую дозу препарата, чем в 1-й фазе.

У всех пациентов в 1-й открытой фазе были купированы все симптомы заболевания в течение 24 ч, у 97% пациентов отмечался полный ответ к 15-му дню после инъекции. 31 пациент был рандомизирован и вошел во 2-ю фазу. У всех 15 больных, получавших канакинумаб, зафиксирована клинико-лабораторная ремиссия. У 13 из 16 пациентов из группы ПЛ в течение 100 дней развилось обострение, регистрировалось нарастание уровня маркеров воспаления. К концу исследования у 30 из 31 пациента признаки активности отсутствовали или были минимальны. Сыпь исчезла у 93. Антител к канакинумабу не обнаружено.

Эти положительные результаты были подтверждены в последующем 24-месячном исследовании 3-й фазы, в котором проводилась модификация схем лечения посредством повышения дозы и уменьшения интервалов между введениями в зависимости от тяжести фенотипа CAPS [21]. Полный клинический ответ, нормализация уровня СРБ достигнуты у 78% пациентов, 90% не имели обострений. Среди включенных в исследование пациентов больше всего было больных с MWS (n=103). Побочные эффекты отмечены у 10,8%. Данные регистра EUROFEVER свидетельствуют о полном или частичном ответе на терапию канакинумабом у 75 и 25% соответственно [22]. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях [15, 23–25]. Эффективность канакинумаба в отношении нарушения слуха была оценена у 63 пациентов [13]. Улучшение отмечено у 13 больных, отсутствие дальнейшего снижения слуха — у 29, в период наблюдения ни у кого из пациентов не было жалоб на снижение слуха.

MWS является орфанным заболеванием генетической природы с аутовоспалительным механизмом развития и крайне неблагоприятным прогнозом без лечения. Длительное наблюдение (более 10 лет) за нашими пациентками показало, что заболевание носит рецидивирующий характер с персистирующей воспалительной активностью. У старшей пациентки уже имеются симптомы, с высокой вероятностью указывающие на развитие амилоидоза почек, прогрессирующая глухота. Поскольку наиболее эффективными средствами лечения, способными купировать симптоматику и предупредить прогрессирование заболевания, являются ингибиторы ИЛ1, единственно правильным было назначить нашим пациенткам канакинумаб, зарегистрированный в России. На консилиуме в НИИР им. В.А. Насоновой было принято решение о проведении такой терапии. С июля 2014 г. начато введение канакинумаба по 150 мг подкожно 1 раз в 8 нед. К настоящему времени выполнено 4 инъекции препарата у дочери (32 нед наблюдения) и 5 у матери (40 нед наблюдения), получен выраженный положительный эффект. У обеих больных исчезли эпизоды лихорадки, кожные высыпания, артралгии, конъюнктивит, которые ранее носили изнуряющий характер. Все острофазовые маркеры (СОЭ, СРБ, лейкоциты) нормализовались. У матери субъективно улучшился слух, однако аудиограмма положительную динамику не подтвердила, что свидетельствует о более медленном и, возможно, не столь эффективном воздействии препарата на тяжелые проявления и осложнения болезни. Уменьшилась протеинурия до 0,3 г/сут, биопсия двенадцатиперстной кишки не выявила наличия амилоидоза. У дочери отменены ГК. Доза ГК у матери снижена до минимальной поддерживающей (метипред 4 мг по 1/2 таблетки в день). Переносимость канакинумаба хорошая, нежелательных реакций не выявлено. Дочь успешно учится в вузе, мать работает.

Таким образом, накопление знаний о редких заболеваниях, способствующих более раннему распознаванию болезни, учет семейного анамнеза, своевременное проведение молекулярно-генетического тестирования, а также ранняя терапия помогут избежать серьезных, угрожающих жизни осложнений и существенно улучшить качество жизни и социальную адаптацию пациентов с орфанными заболеваниями.

## ЛИТЕРАТУРА

- 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 zabollevaniya i sindromy u detei: uchebno-metodicheskoe posobie* [Autoinflammatory diseases and syndromes in children: educational-methodical manual]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 104 p.]
- Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrine-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle–Wells syndrome. *Nat Genet.* 2001 Nov;29(3):301–5.
- Neven B, Callebaut I, Prieure AM, et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS and FCU. *Blood.* 2004 Apr 1;103(7):2809–15. Epub 2003 Nov 20.
- Cuisset L, Jeru I, Dumont B, et al., and the French CAPS study group. 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 Mar;70(3):495–9. doi: 10.1136/ard.2010.138420. Epub 2010 Nov 24.
- Barron K, Athreya B, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases in: Textbook of pediatric rheumatology. Cassidy JT, et al., editors. 6<sup>th</sup> ed., Elsevier Saunders; 2011. P. 642–660.
- Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med.* 1962 Apr;31:235–48.
- Woo P, Laxer RM, Sherry DD. Pediatric Rheumatology in clinical practice. Springer; 2007. P. 123–136.
- Козловская ЛВ, Рамеев ВВ, Янушкевич ТН и др. АА-амилоидоз при синдроме Макла–Уэллса. *Терапевтический архив.* 2002;(6):69–72. [Kozlovskaya LV, Rameev VV, Yanushkevich TN. AA-amiloidoz in Muckle–Wells syndrome. *Terapevicheskiy arkhiv.* 2002;(6):69–72. (In Russ.)]
- 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.
- Гатторно М. Криопирин-ассоциированный периодический синдром (репринт). *Вопросы современной педиатрии* 2013;12(1). [Gattorno M. Cryopyrin-associated periodic syndrome (reprint). *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2013;12(1). (In Russ.)]

11. 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.
12. Hawkins PL, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle–Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):607–12.
13. Kuemmerle-Deschner J, Koitschev A, Ummerhofer K, et al. Hearing loss in Muckle–Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):824–31. doi: 10.1002/art.37810.
14. 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.
15. Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 Blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med*. 2014;65:223–44. doi: 10.1146/annurev-med-061512-150641.
16. Hawkins PL, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1 receptor antagonist in the Muckle–Wells syndrome. *N Engl J Med*. 2003 Jun 19;348(25):2583–4.
17. Kuemmerle-Deschner GB, Fizaribacliev N. Muckle–Wells syndrome effective treatment with anakinra. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):290.
18. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug;58(8):2443–52. doi: 10.1002/art.23687.
19. 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.
20. Lachmann H, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner GB, et al. for the 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.
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. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):678–85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268. Epub 2012 Jun 29.
23. Imagawa T, Nishikomori R, Takada H. 2013 Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin associated periodic syndromes as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Mar–Apr;31(2):302–9. Epub 2013 Feb 1.
24. 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.
25. Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН, Захарова ЕЮ. Ингибитор интерлейкина 1 канакиnumаб в лечении криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS). Клинический опыт. Современная ревматология. 2014;(4):17–24. [Salugina SO, Fedorov ES, Kuz'mina NN, Zakharova EYu. The interleukin 1 inhibitor canakinumab in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): clinical experience. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(4):17–24. (in Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-4-17-24>.

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.