

С.О. Салугина, М.И. Каледа, Е.С. Фёдоров, И.П. Никишина

НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

Применение ингибитора интерлейкина 1 канакинумаба у детей с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом: описание серии случаев

Контактная информация:

Салугина Светлана Олеговна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста НИИР им. В.А. Насоновой

Адрес: 115522, Москва, Каширское ш., д. 34А, e-mail: pafon1@yandex.ru

Статья поступила: 18.01.2016 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

В России для лечения аутовоспалительных заболеваний и системного ювенильного артрита (сЮА) все чаще используют ингибитор интерлейкина 1 канакинумаб (полностью человеческие моноклональные антитела к интерлейкину 1 β). В статье представлено описание опыта применения канакинумаба у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями ($n = 12$) и сЮА ($n = 7$), проанализированы эффективность и переносимость препарата. Канакинумаб назначали подкожно, в дозе 2–6 мг/кг (максимально 300 мг) 1 раз в 4–8 нед. Продолжительность терапии составила от 3 мес до 4 лет. У всех пациентов отмечено быстрое клиническое улучшение, купирование системных проявлений, нормализация уровня острофазовых маркеров воспаления. У 4 пациентов с сЮА не удалось добиться купирования проявлений артрита. Серьезных нежелательных явлений при применении препарата не зарегистрировано. Таким образом, опыт применения канакинумаба у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и сЮА показал высокую эффективность и хорошую переносимость препарата. Применение канакинумаба при сЮА может быть эффективно на ранних этапах заболевания у пациентов с системными и начальными суставными изменениями.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания, системный ювенильный артрит, лечение, ингибиторы интерлейкина 1, канакинумаб.

(Для цитирования: Салугина С.О., Каледа М.И., Фёдоров Е.С., Никишина И.П. Применение ингибитора интерлейкина 1 канакинумаба у детей с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом: описание серии случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (1): 87–94. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1504)

ВВЕДЕНИЕ

Аутовоспалительные заболевания — гетерогенная группа редких, генетически детерминированных, наследственно обусловленных состояний, характеризующихся периодическими приступами острого воспалительного процесса в отсутствие аутоиммунных,

инфекционных и других провоцирующих факторов и проявляющихся лихорадкой и другими клиническими симптомами, нередко имитирующими ревматическую патологию [1]. К аутовоспалительным заболеваниям относится ряд моногенных периодических лихорадок (при которых известен мутлирующий ген): семейная сре-

S.O. Salugina, M.I. Kaleda, Ye.S. Fyodorov, I.P. Nikishina

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

Administration of the Interleukin-1 Inhibitor Canakinumab in Children with Autoinflammatory Diseases and Systemic Juvenile Arthritis: the Report for Case Series

In Russia, the interleukin-1 inhibitor canakinumab (fully human monoclonal antibodies to interleukin-1 β) is increasingly used for treating autoinflammatory diseases and systemic juvenile arthritis (sJIA). The article describes the experience of administering canakinumab in patients with autoinflammatory diseases ($n = 12$) and sJIA ($n = 7$), the efficacy and tolerability of the drug are analyzed. Canakinumab was prescribed subcutaneously in a dose of 2–6 mg/kg (maximum 300 mg) once in 4–8 weeks. The therapy duration ranged from 3 months to 4 years. All patients had a rapid clinical improvement, relief of systemic manifestations, normalization of the level of acute-phase inflammatory markers. In 4 patients with sJIA we failed to achieve the relief of arthritis symptoms. While administering the drug, no serious adverse events were registered. Thus, the experience of administering canakinumab in patients with autoinflammatory diseases and sJIA showed the high efficacy and good tolerability of the drug. The canakinumab administration at sJIA can be effective in the early disease stages in patients with systemic and initial articular changes.

Key words: autoinflammatory diseases, systemic juvenile arthritis, treatment, interleukin-1 inhibitors, canakinumab.

(For citation: Salugina S.O., Kaleda M.I., Fyodorov Ye.S., Nikishina I.P. Administration of the Interleukin-1 Inhibitor Canakinumab in Children with Autoinflammatory Diseases and Systemic Juvenile Arthritis: the Report for Case Series. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (1): 87–94. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1504)

диземноморская лихорадка (периодическая болезнь), криопиринассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome, CAPS), гипер-IgD-синдром (HIDS, или mevalonate kinases deficiency) и TRAPS-синдром (TNF-Receptor-Associated Periodic Syndrome) [2–4], а также многие другие моно- [5] и немонотогенные (мультифакториальные) заболевания: болезнь Бехчета, PFAPA, системный ювенильный артрит (сЮА), синдром Шнитцлера и др.

CAPS — группа наследственных моногенных аутовоспалительных заболеваний, связанных с мутацией гена *NLRP3*, представленная тремя заболеваниями: семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria, FCAS/FCU), синдром Макла–Уэллса (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). MWS и CINCA/NOMID являются тяжелыми по своим признакам, исходам и прогнозу. Заболевания характеризуются хроническим течением, лихорадкой, повышением содержания острофазовых маркеров, рецидивирующими кожными высыпаниями по типу крапивницы, глазными нарушениями (конъюнктивиты, увеиты, слепота), формированием нейросенсорной тугоухости, развитием амилоидоза у 20–40% больных, почечной недостаточности, возможностью летального исхода. Для синдрома CINCA/NOMID (самого тяжелого из CAPS) характерны также значительные деформации суставов с выраженными рентгенологическими изменениями в виде разрастания костной и хрящевой ткани, лизиса костей, поражения центральной нервной системы, существенного отставания в физическом и психическом развитии [2, 3, 5].

Другое аутовоспалительное заболевание, встречающееся в наши дни в практике ревматолога, — TRAPS-синдром, или ирландская семейная лихорадка, периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена *TNFRSF1A*. Характеризуется периодическими эпизодами лихорадки, болью в животе, артритом, периорбитальным отеком, болезненными мигрирующими кожными высыпаниями (пятнисто-папулезными, иногда кольцевидными, геморрагическими), высокой лабораторной активностью и отсутствием ответа на противовоспалительную, в т.ч. глюкокортикоидную, терапию [6, 7].

Воспаление — сложная реакция организма, развивающаяся в ответ на воздействие внешнего (например, инфекционного) или внутреннего патогенного фактора и направленная на локализацию, уничтожение и удаление его из организма [8]. Однако в основе аутовоспалительных заболеваний лежит процесс не инфекционного воспаления, связанного с внешним воздействием, а аутовоспаления, развивающегося в связи с внутренними причинами, в частности с генетическими отклонениями. Развитие аутовоспалительных заболеваний связано с первичной врожденной дисфункцией иммунной системы, обусловленной генетической мутацией, приводящей к активации врожденного иммунитета, характеризуется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина (ИЛ) 1 β и широкого спектра белков острой фазы воспаления [9, 10]. Вследствие постоянно сохраняющегося воспаления создается высокий риск развития амилоидоза — причины гибели пациентов. ИЛ 1 β является одним из центральных медиаторов воспаления, обеспечивающим функционирование системы естественного имму-

нитета. Это провоспалительный цитокин, ответственный за многие клинические проявления воспалительных заболеваний. Особенностью ИЛ 1 β является то, что он, в отличие от большинства других цитокинов, синтезируется в неактивной форме и для своей активации требует участия внутриклеточного супрамолекулярного комплекса — инфламасомы, которая участвует в превращении неактивного про-ИЛ 1 β в активную молекулу, индуцируя, таким образом, процесс воспаления [11–13]. С учением об инфламасоме связаны достижения в плане изучения фундаментальных основ развития аутовоспалительных заболеваний.

Концепцию аутовоспаления, учение о котором берет свои истоки в конце XX в., в настоящее время рассматривают как основу развития многих заболеваний в области внутренней медицины [14]. Благодаря прорыву в понимании механизмов воспаления и выяснению ключевой роли в патогенезе аутовоспалительных заболеваний ИЛ 1 β стало понятно, что к указанной группе патологических состояний относятся не только редкие формы наследственных периодических лихорадок. Список аутовоспалительных заболеваний в течение последних лет непрерывно пополняется за счет не только вновь открываемых нозологических форм, но и давно и хорошо известных более массовых болезней, как ревматических, так и неревматических. Ярким примером этого служит отнесение к аутовоспалительным такого заболевания, как системный ювенильный артрит (сЮА) — один из ярких представителей воспалительных ревматических заболеваний у детей, которое демонстрирует наибольшее сходство с рядом аутовоспалительных заболеваний [15]. Общевоспалительные проявления (лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, серозиты, повышение содержания островоспалительных маркеров), а также отсутствие аутоантител объединяют сЮА с аутовоспалительными заболеваниями. По данным литературы, провоспалительные цитокины ИЛ 6 и ИЛ 1Ra являются ключевыми индукторами воспаления у этих пациентов, о чем свидетельствует их отчетливая корреляция с показателями воспалительной активности.

Агрессивное течение перечисленных заболеваний, развитие осложнений, ухудшающих жизненный прогноз, диктуют необходимость своевременного назначения эффективной таргетной терапии. Учитывая ключевую роль ИЛ 1-зависимого воспаления в развитии аутовоспалительных заболеваний, а также такого грозного осложнения, как амилоидоз, важное место в его профилактике и лечении занимает активная противовоспалительная терапия, направленная на подавление ИЛ 1 β и позволяющая не только модифицировать течение заболеваний, но и снизить риск развития тяжелых, потенциально летальных осложнений [16]. К настоящему времени для многих аутовоспалительных заболеваний такая терапия разработана. Выбор лекарственных средств из группы ингибиторов ИЛ 1 в странах Европы и США ограничен 3 препаратами, имеющими регистрацию при ряде аутовоспалительных заболеваний: рекомбинантные растворимые антагонисты рецепторов ИЛ 1 β (анакинра) и фрагменты рекомбинантных растворимых рецепторов (рилонацепт и канакинумаб, представляющий собой полностью человеческие моноклональные антитела к ИЛ 1 β). В Российской Федерации используется только препарат канакинумаб, зарегистрированный в 2011 г. для пациентов с CAPS. С 2013 г. он также зарегистрирован и для лечения сЮА.

В последние годы в России в клинической практике канакинумаб все чаще используют для лечения аутовоспалительных заболеваний, накапливается опыт

его использования и при сЮА (однако пока в качестве препарата не первого ряда) и у больных, рефрактерных к стандартно проводимому лечению (глюкокортикоидами, метотрексатом, ингибитором ИЛ 6 тоцилизумабом, ингибиторам фактора некроза опухоли α и др.). В нашем центре мы располагаем опытом лечения канакинумабом пациентов с CAPS, TRAPS, сЮА, синдромом Шнитцлера. Ниже представлено описание результатов лечения канакинумабом больных, наблюдаемых в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой в период с октября 2012 по декабрь 2015 г.

ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

В ходе исследования проводилась оценка клинических проявлений заболевания: учитывали системные признаки: лихорадку $> 38^{\circ}\text{C}$, сыпь, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, серозит. Также брали в расчет глазные симптомы (конъюнктивит, увеит), нарушения слуха. Оценка суставного статуса включала подсчет числа активных суставов и число суставов с ограничением функции. Эффективность терапии оценивали по динамике клинических симптомов и снижению показателей скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), уменьшению числа лейкоцитов.

В течение указанного периода наблюдали 19 пациентов: среди них с аутовоспалительными заболеваниями — 12, с сЮА — 7 человек. Аутовоспалительные заболевания были представлены случаями CAPS — 8 больных (MWS — 6, CINCA/NOMID — 2), TRAPS — 3 пациента, синдрома Шнитцлера — 1 больной, в их числе 7 пациентов женского пола, 3 взрослых (старше 17 лет). Возраст пациентов на момент включения варьировал от 3 до 44 лет, возраст дебюта болезни — от 0 до 40 лет: 9 пациентов заболели в возрасте до 1 года, среди них — 6 с рождения. Только 1 пациент с синдромом Шнитцлера заболел в возрасте 40 лет. В исследовании представлено 2 семейных случая MWS (мать и дочь, мать и сын). Давность заболевания на момент начала терапии варьировала от 3 до 44 лет. У всех больных проведен молекулярно-генетический анализ для выявления мутации генов *NLRP3* (*CIAS1*), *TNFRSF1A*, *MVK*.

У 6 больных с MWS установлены мутации гена *NLRP3*: *Thr436Ile* и *Thr438Ile*, *Thr350Met* — у 4 (оба — семейные случаи); 2 человека с клинически достоверным фенотипом CINCA/NOMID были негативны по мутациям. У всех больных TRAPS обнаружены мутации в гене *TNFRSF1A*: *His51Tyr*, *Cys59Arg*, *Cys99Arg*.

У всех пациентов до назначения канакинумаба присутствовали какие-либо признаки активного заболевания (табл. 1): сыпь ($n = 12$), лихорадка ($n = 12$), глазные симптомы ($n = 8$) в виде конъюнктивитов или увеита, нейросенсорная тугоухость ($n = 4$), суставные проявления ($n = 9$), лимфаденопатия ($n = 7$), поражения центральной нервной системы ($n = 2$, у 1 — в анамнезе), боль в животе ($n = 5$), стоматит ($n = 4$), а также отставание в физическом развитии у пациентов с CINCA/NOMID, у 1 — с нарушением интеллектуального развития и когнитивных функций. Повышение содержания острофазовых маркеров воспаления зарегистрировано у всех ($n = 12$) пациентов. Следует отметить, что значительных изменений в суставах в виде тяжелого олиго- или полиартрита, деформаций, функциональной недостаточности не отмечено ни у одного пациента. Отягощенный семейный анамнез по аутовоспалительным заболеваниям имели 6 больных.

Нами также проанализированы 7 пациентов с сЮА, их характеристика представлена в табл. 2. Среди больных преобладали мальчики ($n = 5$). На момент начала заболевания медиана возраста пациентов составила 3 (от 1,5 до 6,5) года, средний системный счет — 5,1. Поражение суставов у всех пациентов сформировалось в течение первых 3 мес болезни. Медиана возраста на момент начала терапии канакинумабом составила 12,5 (от 3,5 до 17,5) лет, продолжительность заболевания — 9 (от 1 до 16) лет. На момент начала терапии системные проявления заболевания зафиксированы у всех пациентов. Из них лихорадка — у 4, сыпь — у 5, лимфаденопатия — у 7, гепатоспленомегалия — у 7, серозиты — у 2. Средний системный счет составил 3,7.

У большинства пациентов ($n = 6$) была 3-я степень активности заболевания, у 3 — III функциональный класс (ФК), 3 пациента ранее перенесли синдром активации макрофагов, 2 из них — в дебюте. У 1 пациентки диа-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с аутовоспалительными заболеваниями, получавших канакинумаб

| № | Пациент | Возраст, лет | Пол | Возраст дебюта, лет | Давность, лет | Диагноз | Мутации | Семейный анамнез | Лихорадка | Сыпь | Л/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 | + | + | + | + | + | + | + | - | + | + |
| 9 | В. | 9 | М | 0,5 | 8,5 | TRAPS | His51Tyr | + | + | + | - | + | - | - | - | + | - |
| 10 | К. | 9 | М | 2 | 7 | TRAPS | Cys59Arg | + | + | + | + | - | - | - | - | + | - |
| 11 | П. | 13 | Ж | 0,4 | 13 | TRAPS | Cys59Arg | - | + | + | - | + | + | - | - | + | - |
| 12 | П. | 44 | М | 40 | 4 | СШ | - | - | + | + | - | - | - | - | - | - | - |

Примечание. СШ — синдром Шнитцлера.

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов с системным ювенильным артритом, получавших канакинумаб

| № | Пациент | Возраст, лет | Пол | Возраст дебюта, лет | Давность, лет | Лихорадка | Сыпь | Лимфатические узлы | Печень, селезенка | Суставы | Серозит | Глаза | SAM |
|---|---------|--------------|-----|---------------------|---------------|-----------|------|--------------------|-------------------|---------|---------|-------|-----|
| 1 | Б. | 6 | М | 3,5 | 2,5 | + | + | + | + | Олиго | - | - | + |
| 2 | Г. | 11 | М | 3 | 8 | - | - | + | + | Поли | - | - | - |
| 3 | М. | 17,5 | Ж | 1,5 | 16 | + | + | + | + | Поли | - | - | - |
| 4 | С. | 3,5 | М | 2,5 | 1 | + | + | + | + | Олиго | - | - | + |
| 5 | С. | 12,5 | М | 2,5 | 10 | + | + | + | + | Олиго | + | - | - |
| 6 | Т. | 15,5 | М | 4,5 | 11 | + | + | + | + | Поли | + | - | + |
| 7 | Т. | 15,5 | Ж | 6,5 | 9 | - | - | + | + | Поли | - | - | - |

Примечание. SAM — синдром активации макрофагов.

гностирован морфологически подтвержденный амилоидоз без нарушения функции почек. У всех пациентов на момент начала терапии отмечались активные суставные проявления заболевания, медиана числа активных суставов составила 12 (от 3 до 20), числа суставов с ограничением функции — 12 (от 3 до 25). У 4 (57%) пациентов в патологический процесс были вовлечены тазобедренные суставы (III рентгенологическая стадия — у 2, IV — у 1 пациентки). Все пациенты имели высокую лабораторную активность заболевания: СОЭ 35 (от 12 до 48) мм/ч, СРБ 95,7 (от 10,5 до 177,0) мг/л.

Предшествующая терапия

В течение предыдущих лет заболевания практически все больные аутовоспалительными заболеваниями получали какие-либо антиревматические препараты, в т.ч. нестероидные противовоспалительные средства, азатиоприн, циклоспорин А, колхицин и др., однако лечение не было регулярным и длительным, поскольку не оказывало должного эффекта. 5 больных на протяжении заболевания принимали глюкокортикоиды в виде симптоматических парентеральных курсов или внутрь, 1 больная с MWS и 1 пациент с TRAPS на момент исследования принимали глюкокортикоиды в дозе 0,1 и 0,7 мг/кг массы тела в сутки (по преднизолону). У 1 пациентки с CINCA/NOMID назначение ингибитора фактора некроза опухоли α адалимумаба привело к ухудшению состояния, вследствие чего препарат был отменен.

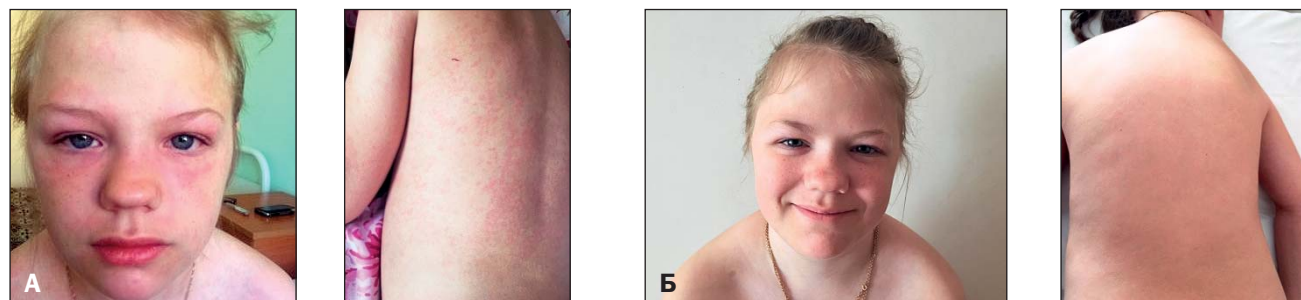
Все пациенты с сЮА на момент начала терапии канакинумабом получали метотрексат в дозе 12 (11,5–15) мг/м² поверхности тела, опыт применения других базисных противовоспалительных препаратов имели в анамнезе 4 пациента (2 получали циклофосфан, 2 — циклоспорин). Все получали нестероидные противовоспалительные средства и глюкокортикоиды в дозе 0,33 (0,15–0,42) мг/кг в сутки (по преднизолону). Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов до начала терапии канакинумабом выполнялись 4 больным, всем детям ранее проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 20–25 мг/кг на инфузию. Канакинумаб в качестве первого генно-инженерного биологического препарата получал 1 пациент, второго — 3 (2 ранее получали тоцилизумаб, 1 — адалимумаб), третьего — 2 (с предшествующим опытом терапии тоцилизумабом и этанерцептом — 1, тоцилизумабом и абатацептом — 1), пятого — одна больная с предшествующим последо-

вательным применением инфликсимаба, адалимумаба, тоцилизумаба и абатацепта. Причиной отмены предшествующей терапии генно-инженерными биологическими препаратами стали инфузионные реакции (на тоцилизумаб), первичная либо вторичная неэффективность терапии. Интервал с момента прекращения применения предыдущего генно-инженерного биологического препарата составил от 1 мес до 4 лет. Назначение канакинумаба у 5 больных оказалось безальтернативным в связи с активными системными проявлениями заболевания и предшествующим фармаanamнезом.

Результаты применения канакинумаба

Назначение канакинумаба пациентам с аутовоспалительными заболеваниями осуществляли в дозе 4 мг/кг при массе от 7,5 до 15 кг, в дозе 2 мг/кг — при массе > 15 кг, 150 мг — при массе тела \geq 40 кг (максимально 150 мг) каждые 8 нед подкожно. Пациентам с сЮА канакинумаб вводили подкожно из расчета 2–4 мг/кг (максимально 300 мг) на инъекцию с интервалом между инъекциями 4 нед. Продолжительность терапии у больных с аутовоспалительными заболеваниями составила от 3 мес до 2,5 лет, у больных с сЮА — от 9 мес до 4 лет.

На фоне лечения канакинумабом у всех пациентов с аутовоспалительными заболеваниями в течение уже первых 24 ч отмечено клиническое улучшение: нормализация самочувствия, существенное улучшение настроения, эмоциональный подъем, купирование лихорадки, исчезновение сыпи (рис. 1), уменьшение степени выраженности лимфаденопатии и гепатоспленомегалии, купирование или уменьшение выраженности глазных симптомов, субъективное улучшение слуха и аудиограммы при дальнейшем динамическом контроле, снижение содержания острофазовых маркеров (табл. 3). Эффект на протяжении всего периода наблюдения имел одинаковую степень выраженности у всех больных, за исключением пациентки с TRAPS, у которой через 9 мес терапии был зафиксирован рецидив, в связи с чем интервал между введениями был сокращен до 4 нед. В процессе наблюдения было обращено внимание на сохранение умеренно повышенного уровня острофазовых маркеров (СРБ, СОЭ) у самого тяжелого пациента с CINCA/NOMID с большой продолжительностью болезни. Однако в последующем, в течение года, нормализация уровня острофазовых маркеров была достигнута без специальной коррекции дозы. У этого больного, имеющего значительное отставание

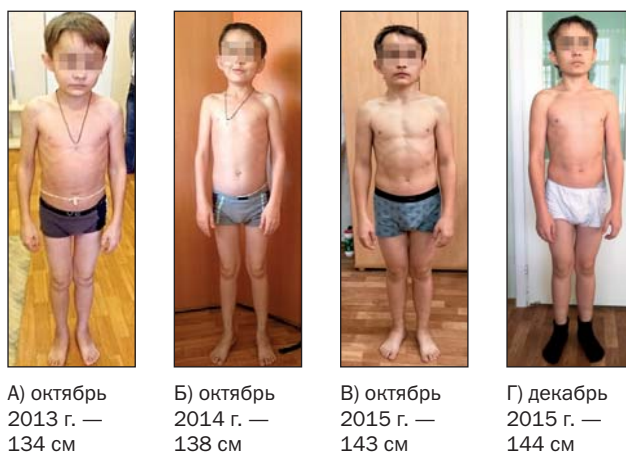
Рис. 1. Кожные высыпания и отечность век у больной с TRAPS до начала (А) и на фоне лечения (Б) канакинумабом**Таблица 3.** Острофазовые маркеры у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом до и на фоне лечения канакинумабом

| № | Пациент | Диагноз | СОЭ, мм/ч | | СРБ, мг/л | | Лейкоциты, тыс. | |
|----|---------|---------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | Исходно | На фоне лечения | Исходно | На фоне лечения | Исходно | На фоне лечения |
| 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 |
| 9 | В. | TRAPS | 30 | 4 | 178 | 0,8 | 20,5 | 6,3 |
| 10 | К. | TRAPS | 50 | 10 | 6 | 1,2 | 22 | 4,3 |
| 11 | П. | TRAPS | 43 | 20 | 211 | 2,5 | 23,5 | 6,6 |
| 12 | П. | СШ | 35 | 4 | 82,1 | 10,4 | 23,5 | 5,9 |
| 13 | Б. | сЮА | 40 | 12 | 83,5 | 0,6 | 16,3 | 7,2 |
| 14 | Г. | сЮА | 22 | 10 | 99,5 | 74,5 | 20 | 12,2 |
| 15 | М. | сЮА | 35 | 8 | 98 | 10,2 | 10,3 | 7,8 |
| 16 | С. | сЮА | 30 | 10 | 10,5 | 0,31 | 12,2 | 6,8 |
| 17 | С. | сЮА | 48 | 2 | 84 | 0,2 | 26 | 10,7 |
| 18 | Т. | сЮА | 44 | 25 | 177 | 57,5 | 12,8 | 9,4 |
| 19 | Т. | сЮА | 12 | 6 | 118 | 38,2 | 7,2 | 9,1 |

Примечание. СШ — синдром Шнитцлера.

в росте, физическом и психическом развитии, за 2 года лечения отмечены прибавка роста на 10 см, появление и формирование отсутствующих ранее вторичных половых признаков, улучшение когнитивных функций, социальной адаптации (рис. 2). Прибавка роста на 11 см за 2 года терапии зафиксирована и у второй больной с CINCA/NOMID. У обоих пациентов, получавших глюкокортикоиды, их удалось полностью отменить, исчезли проявления имевшего место ранее медикаментозного синдрома Иценко–Кушинга.

У всех пациентов с сЮА уже после первой инъекции препарата купировалась лихорадка, в течение 2 нед терапии была купирована и сыпь (рис. 3). Через 1 мес от начала терапии из системных проявлений сохранялась небольшая гепатоспленомегалия ($n = 3$). Самая высокая эффективность терапии канакинумабом была зарегистрирована у 3 пациентов без стойкого поражения суставов на момент начала лечения.

Рис. 2. Динамика роста и развития пациента с CINCA/NOMID на фоне двухлетнего лечения канакинумабом

Терапевтический ответ в пределах 70–90% по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) был достигнут через 1 мес от начала терапии, статус неактивного заболевания — через 3 мес. У 1 пациентки за период наблюдения зафиксировано 3 эпизода обострения полиартрита, 1 из которых сопровождался фебрильной лихорадкой на 15-м мес терапии; у 3 пациентов эффект от лечения канакинумабом не превысил 50% улучшения по критериям АКР_{педи} (отсутствие системных проявлений заболевания при сохранении активности полиартрита и повышенных лабораторных маркеров воспаления).

Нежелательные явления

Переносимость лечения в целом была хорошей. Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 2 пациентов с аутовоспалительными заболеваниями. У девочки с MWS отмечено повторное появление кожных изменений в виде кольцевидной гранулемы, которые после детального обследования и исключения всех возможных причин были расценены как проявление грибковой инфекции. На фоне антигрибковой терапии зафиксировано клинически значимое улучшение, в связи с чем лечение канакинумабом, временно приостановленное, было продолжено. У больного TRAPS на фоне первых 3 инъекций препарата отмечался рецидивирующий фурункулез, расцененный как НЯ, который не привел к отмене терапии, а в дальнейшем не рецидивировал. Все пациенты продолжают прием канакинумаба.

Переносимость терапии канакинумабом у всех пациентов с сЮА можно расценить как хорошую, НЯ на введение препарата не зарегистрировано ни у одного пациента. Однако терапия продолжена только у 2 пациентов с общей длительностью приема 10 мес и 4 года, соответственно. Причины отмены терапии: у 1 — организационные, у 2 — по инициативе родителей, у 1 — вторичная неэффективность; 1 пациент скончался (причина смерти — кровотечение на фоне гипокоагуляции, ассоциированной с синдромом активации макрофагов, развившимся в хронологической связи с нарушением сроков введения канакинумаба и вторичной неэффективностью последнего после возобновления терапии). У 4 пациентов проводилась коррекция терапии на фоне канакинумаба с отменой пероральных глюкокортикоидов у 1 и снижением дозы до поддерживающей в 3 других случаях. 3 пациентам в ходе терапии осуществлялись разовые инъекции глюкокортикоидов в коленные суставы при нарастании локальной активности болезни (дважды — у 1, по одной инъекции — у 2 пациентов).

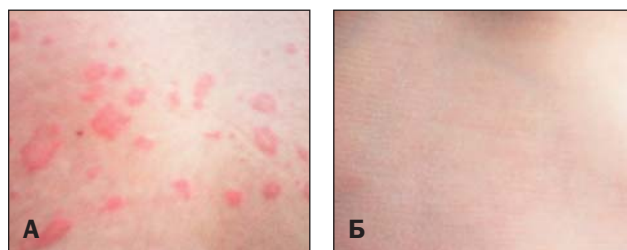
ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования эффективности и безопасности канакинумаба у больных с аутовоспалительными заболеваниями

В последние годы накоплен определенный опыт применения канакинумаба, полученный как в двойных слепых плацебоконтролируемых и пилотных исследованиях, так и в рутинной клинической практике, демонстрирующий эффективность канакинумаба, в первую очередь при CAPS, с высокой степенью доказательности [16–18].

Одними из первых Н. Lachmann и соавт. опубликовали результаты многоцентрового 48-недельного двойного слепого рандомизированного исследования (III фаза) по оценке эффективности канакинумаба у пациентов с CAPS [19]. В 1-е сут у всех больных купировались основные симптомы заболевания, у подавляющего большинства (97%) наблюдался полный ответ к 15-м сут после

Рис. 3. Кожные высыпания у больного с системным ювенильным артритом до начала (А) и спустя 1 мес лечения (Б) канакинумабом



первой инъекции. В дальнейшем в серии исследований по применению канакинумаба (J. B. Kuemmerle-Deschner и соавт. — 166 взрослых и детей с CAPS [20]; I. Kone-Paut и соавт. — 35 пациентов с CAPS [21]; R. Goldbach-Mansky и соавт. — 6 пациентов с CINCA/NOMID [22]; R. Caorsi и соавт. — 13 пациентов с CAPS [23]; T. Imagawa и соавт. — 19 пациентов с CAPS [24]) наблюдали хорошие результаты лечения у подавляющего (89–95%) числа пациентов. Однако практически во всех исследованиях была показана недостаточная эффективность препарата у больных с тяжелым фенотипом (CINCA/NOMID), что стало поводом для увеличения дозы и сокращения интервалов между введениями.

Необходимость увеличения дозы канакинумаба у пациентов с CINCA/NOMID была продемонстрирована и в ряде других исследований, в частности у 10 человек с CAPS с длительностью наблюдения в рутинной клинической практике от 1 до 3 лет [25]. В работе С. Н. Sibley и соавт. 6 пациентов с CINCA/NOMID были переключены с анакинры на канакинумаб согласно протоколу исследования [26]. Необходимо отметить, что состояние всех больных обострилось на фоне отмены анакинры, что свидетельствует о необходимости непрерывного лечения таких больных. В работе показано, что на фоне лечения канакинумабом был получен хороший ответ с купированием клинических проявлений и нормализацией лабораторных маркеров. Тем не менее большинству пациентов потребовалось увеличение дозы препарата, т.к. минимальные проявления поражения центральной нервной системы (в частности, лейкоцитоз в спинномозговой жидкости, нарушения слуха) сохранялись у большей части детей.

Представленный выше собственный опыт применения канакинумаба свидетельствует о похожих результатах лечения. Показано, что наиболее быстрый и ярко выраженный ответ на терапию канакинумабом отмечался у пациентов с CAPS (MWS). У больного с CINCA/NOMID не так быстро снижались лабораторные маркеры воспаления, тем не менее со стороны общевоспалительных проявлений (самочувствие, лихорадка, сыпь, артралгии) динамика была столь же существенной. Отмечены также купирование глазной симптоматики и положительная динамика по данным аудиограммы.

Результаты изучения отдаленной безопасности применения канакинумаба у 234 пациентов были продемонстрированы в работе Н. Hoffman и соавт. [27]. Они зарегистрировали развитие НЯ у 28% больных, среди которых наиболее распространенными были инфекции верхних дыхательных путей и мочеполового тракта (у 13% пациентов). Серьезные НЯ отмечены у 8,5% человек. Близкая частота серьезных НЯ зафиксирована в исследовании T. Imagawa и соавт. — у 2 больных развились диффузный васкулит и пневмония, которые были купированы стандартными средствами терапии [24]. Переносимость лечения у пациентов, описанных

нами, была удовлетворительной, серьезных НЯ зарегистрировано не было, ни у одного больного препарат не был отменен.

В настоящее время накапливается опыт успешного применения канакинумаба и при TRAPS. Опубликованные M. Gattorno и соавт. результаты 33-месячного открытого исследования по оценке эффективности и безопасности канакинумаба у 20 пациентов с TRAPS показали развитие клинической ремиссии у всех наблюдаемых на 15-е сут от введения препарата, скорость развития которой составила всего 4 сут [28]. Следует отметить, что после отмены препарата обострение заболевания развилось в сроки от 72 до 122 сут, т.е. период отсутствия проявлений болезни был достаточно долгим. НЯ отмечались нечасто и у большинства пациентов были представлены нетяжелыми инфекциями респираторного тракта. У 3 пациентов с TRAPS, описанных нами, также был получен полный клинико-лабораторный ответ на лечение.

Проводятся многоцентровые исследования, и накапливается опыт применения канакинумаба и при других аутовоспалительных заболеваниях (HIDS/MKD, семейная средиземноморская лихорадка, резистентная к традиционному лечению колхицином, синдром Шнитцлера) [29, 30].

Исследования эффективности и безопасности канакинумаба у больных с системным ювенильным артритом

Лечение пациентов с сЮА — одна из серьезных терапевтических проблем. Это наиболее тяжелые для курации пациенты, в некоторых случаях требующие использования всего имеющегося в настоящее время арсенала противоревматических средств, что не всегда оказывается успешным. Основные принципы терапии сЮА у детей изложены в рекомендациях АКР и сводятся к купированию острых системных проявлений, а в дальнейшем — персистирующего суставного синдрома [31].

Революционным стало использование у больных сЮА принципиально новых по механизму действия современных средств — генно-инженерных биологических препаратов, механизм действия которых основан на ингибировании основных провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α , ИЛ 1 и 6, играющих существенную роль в патогенезе сЮА [32].

Канакинумаб стал первым ингибитором ИЛ 1 β , который прошел регистрацию и был разрешен для применения при сЮА в Российской Федерации (с марта 2013 г.). Подкожное его введение 1 раз в 4 нед стало весомым преимуществом для выбора препарата у больных сЮА. Успешные результаты лечения канакинумабом пациентов с сЮА в возрасте 2–19 лет были получены в 2 клинических испытаниях III фазы [33]. В плацебоконтролируемой стадии исследования продемонстрировано, что у большинства (84%) больных на 15-е сут после одной дозы, введенной подкожно, отмечалось 30% улучше-

ние по критериям АКР_{педи} (у 10% — в группе плацебо). В открытой фазе исследования доза глюкокортикоидов была снижена у 62% больных, у 46% они были полностью отменены.

Следует отметить, что, по данным последних исследований, высокая и стабильная эффективность канакинумаба ассоциируется с меньшей длительностью заболевания, меньшей выраженностью артрита и более низкими значениями суррогатных лабораторных показателей активности, таких как СОЭ и СРБ, с нормализацией СРБ на 15-е сут терапии, а также с отсутствием предшествующего опыта применения ингибиторов фактора некроза опухоли α , назначения нестероидных противовоспалительных средств и низкой исходной дозой глюкокортикоидов [34].

Согласно результатам недавно опубликованного систематического обзора и метаанализа рандомизированных контролируемых исследований [35], группой экспертов предложено назначать канакинумаб в качестве препарата первой линии при преобладании системных проявлений и минимальном суставном синдроме.

Эффект от лечения канакинумабом у пациентов с сЮА, описанных нами, был не так ярко выражен, как у больных с аутовоспалительными заболеваниями, однако системные проявления купировались у всех пациентов. Это касалось 3 пациентов с полиартритом с продвинутыми рентгенологическими изменениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашему опыту, лечение канакинумабом у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и сЮА является высокоэффективным. Наибольшее влияние в плане полного купирования этот препарат оказывал на системные проявления у всех больных. Однако он не оказал существенного воздействия на симптомы полиартрита. Имеющиеся в настоящее время литературные данные также свидетельствуют о низкой эффективности терапии ингибиторами ИЛ 1 на стадии сформировавшегося стойкого полиартрита. Серьезных нежелательных явлений при лечении канакинумабом нами отмечено не было. Опыт федеральных центров и региональных лечебных учреждений применения ингибиторов ИЛ 1, в частности канакинумаба, пока невелик, что связано с недавним появлением препарата на фармацевтическом рынке и высокой стоимостью лечения, что обуславливает сложность организации терапии. Терапия ингибиторами ИЛ 1 большинства аутовоспалительных заболеваний является безальтернативной, пожизненной и требует внимания государства в отношении обеспечения пациентов высокоэффективными, но дорогостоящими лекарственными препаратами. Что касается сЮА, необходимо отметить, что применение канакинумаба может быть допустимой опцией на ранних этапах развития сЮА. Это соответствует рекомендациям CARRA для впервые установленного сЮА.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Новартис Фарма».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biol Ateneo Parmense*. 2004;75:92–99.
2. Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Учебно-методическое пособие. М.: ИМА–ПРЕСС. 2012. 104 с.
3. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(2):55–64.
4. Barron K, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases in: Textbook of pediatric rheumatology. Ed. RE Petty. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2015. P. 609–626.
5. Caso F, Rigante D, Vitale A, Lucherini OM, Costa L, Atteno M, Compagnone A, Caso P, Frediani B, Galeazzi M, Punzi L, Cantarini L. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:513782.
6. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Toutou I, Cantarini L, Frenkel J, Anton J, Kone-Paut I, Cattalini M, Bader-Meunier B, Insalaco A, Hentgen V, Merino R, Modesto C, Toplak N, Berendes R, Ozen S, Cimaz R, Jansson A, Brogan PA, Hawkins PN, Ruperto N, Martini A, Woo P, Gattorno M. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2160–2167. Doi:10.1136/annrheumdis-2013-204184368.
7. Cantarini L, Lucherini OM, Muscari I, Frediani B, Galeazzi M, Brizi MG, Simonini G, Cimaz R. Tumor necrosis factor receptor — associated syndrome (TRAPS): State of the art and future perspectives. *Autoimmun Rev*. 2012;12:38–43. Doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.020
8. Литвицкий ПФ. Патопизиология. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2003. С. 142.
9. Simon A, van der Meer JWS. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary inflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292:86–98.
10. Goldbach-Mansky R, Kastner DL. Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implication for common illnesses. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1141–1151.
11. Dinarello C. A Signal for the Caspase-1 Inflammasome Free of TLR. *Immunity*. 2007;26:383–385.
12. Drenth JPH, van der Meer WM. The Inflammasome A Linebacker of Innate Defense. *N Engl J Med*. 2006;355:730–732.
13. Zimmer S, Grebe A, Latz E. *Circ Res*. 2015;116:323–340.
14. Galon J, Aksentijevich I, Mc Dermott F, O'Shea JJ, Kastner DL. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol*. 2000;12:479–486.
15. Takei S. Systemic JIA as an Autoinflammatory Disease. *Inflamm Regen*. 2011;31:1:52–65.
16. Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multifactorial autoinflammatory diseases. *Frontiers un Immunology*. 2013;4:351.
17. Kuemmerle-Deschner J, Haug I. Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2013;5(6):315–319.
18. Toker O, Hashkes PJ. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Biologics: Targets & Therapy*. 2010;4:131–138.
19. Lachmann H, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner GB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, Gitton X, Widmer A, Patel N, Hawkins PN. Use for the Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360:2416–2425.
20. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Gartwright R, Hawkins PN, Tran TA. Two year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of Canakinumab in pts with cryopyrin associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2095–2102.
21. Kone-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, Ferreira A, Lheritier K, Patel N, Preiss R, Hawkins PN. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13: R202.
22. 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.
23. Caorsi R, Lepore L, Zulian F, Hawkins PN, Tran TA. The schedule of administration of Canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1): R33.
24. Imagawa T, Nishikomori R, Takada H. Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). *Clin Exp Rheum*. 2013;31:302–309.
25. Russo RAG, Melo-Gomes S, Lachmann HJ, Wynne K, Rajput K, Eleftheriou D, Edelsten C, Hawkins PN, Brogan PA. Efficacy and safety of canakinumab therapy in paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: a single center, real world experience. *Rheumatology*. 2014;53:665–670.
26. Sibley CH, Chioato A, Felix S., Colin L., Chakraborty A., Plass N., Rodriguez-Smith J. et al. A 24-month open-label study of canakinumab in neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1714–1719. Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204877.
27. Hoffman H, Kuemmerle-Deschner J, Hawkins P, Colin L, Chakraborty A, Plass N, Rodriguez-Smith J, Brewer C, King K, Zalewski C, Kim HJ, Bishop R, Abrams K, Stone D, Chapelle D, Kost B, Snyder C, Butman JA, Wesley R, Goldbach-Mansky R. Safety of canakinumab in a large cohort of patients with cryopyrin associated periodic syndrome: results from the confident registry. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):78.
28. Gattorno M, Obici L, Meini A, Barcellona R, Speziale A, Joubert Y, Junge G. Efficacy and safety of Canakinumab in patients with TNF receptor associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):322.
29. Vanderschueren S, Knockaert D. Canakinumab in Schnitzler syndrome Semin. *Arthritis Rheum*. 2013;42(4):413–416.
30. Koning H, Schalkwijk J, Jos WM, Simon A. Successful canakinumab treatment identifies IL-1 β as a pivotal mediator in Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1352–1354.
31. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, Dewitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Nigrovic PA, Robinson AB, Vehe RK. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2013;65:1551–1563.
32. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(5):655–664. Doi: 10.1016/j.berh.2009.08.003.
33. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, Brik R, McCann L, Kasapcopur O, Rutkowska-Sak L, Schneider R, Berkun Y, Calvo I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Kallinich T, Oliveira SK, Uziel Y, Viola S, Nistala K, Wouters C, Cimaz R, Ferrandiz MA, Flato B, Gamir ML, Kone-Paut I, Grom A, Magnusson B, Ozen S, Sztajnbock F, Lheritier K, Abrams K, Kim D, Martini A, Lovell DJ. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *New Engl J Med*. 2012;367(25):2396–2406.
34. Brunner H, Ruperto N, Konea-Paut I, Magnusson B, Ozen S, Sztajnbock F. et al. An exploratory analysis of predictors of response from 12-weeks of canakinumab therapy in patients with active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(11):930–413.
35. Tarp S, Amarilio G, Foeldvari I, Christensen R, Woo JM, Cohen N, Pope TD, Furst DE. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology*. 2015; pii: kev382. [Epub ahead of print].