

А.Л. Козлова, Б.С. Першин, Т.В. Варламова, А.Ю. Щербина

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Д. Рогачёва, Москва, Российская Федерация

Опыт диагностики и лечения больных с криопиринассоциированным периодическим синдромом

Контактная информация:

Козлова Анна Леонидовна, кандидат медицинских наук, врач отделения иммунологии ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва

Адрес: 117997, Москва, ул. Самора Машелы, д. 1, **тел.:** +7 (495) 287-65-70, доб. 6227, **e-mail:** annamax-99@mail.ru**Статья поступила:** 12.04.2015 г., **принята к печати:** 27.04.2015 г.

Криопиринассоциированный периодический синдром (*cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS*) относится к группе аутовоспалительных заболеваний и обусловлен аутосомно-доминантными мутациями в гене *NLRP3*. Рецидивирующая лихорадка, сыпь, лабораторные воспалительные изменения и поражения различных органов являются типичными проявлениями CAPS. Ингибиторы интерлейкина 1, в частности препарат канакинумаб, являются современными патогенетическими средствами терапии больных с CAPS. В статье представлены результаты лечения 5 педиатрических пациентов с CAPS. Применение канакинумаба привело к купированию всех основных симптомов заболевания (лихорадки, воспалительных изменений в крови, лимфопролиферации, признаков поражения органов) и не сопровождалось побочными эффектами.

Ключевые слова: аутовоспалительные синдромы, криопиринассоциированный периодический синдром, интерлейкин 1, ингибиторы, канакинумаб.

(Для цитирования): Козлова А.Л., Першин Б.С., Варламова Т.В., Щербина А.Ю. Опыт диагностики и лечения больных с криопиринассоциированным периодическим синдромом. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (2): 292–297. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1301

Криопиринассоциированный периодический синдром (*cold-induced autoinflammatory syndrome 1, associated periodic syndrome, CAPS–CIAS1*) относится к группе аутовоспалительных синдромов, представляющих собой гетерогенную группу редких генетически детерминированных состояний, характеризующихся периодическими эпизодами системного воспаления и проявляющихся лихорадкой и полиморфной клинической симптоматикой, имитирующей ревматическую, в отсутствие аутоиммунных или инфекционных причин [1, 2].

В основе аутовоспалительных синдромов лежат молекулярно-генетические дефекты компонентов воспаления, приводящие, в частности, к нарушению взаимодействия белков, отвечающих за нормальную работу инфламмасом, в первую очередь *NLRP3*. Инфламмасомы представляют собой цитоплазматические белковые комплексы, распознающие типичные молекулярные маркеры патогенов, а также эндогенные «молекулы опасности», и обеспечивающие запуск механизмов врожденного иммуни-

A.L. Kozlova, B.S. Pershin, T.V. Varlamova, A.Yu. Shcherbina

D. Rogachev Federal Research and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Diagnosis and Treatment of Patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome

Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS) refers to a group of autoinflammatory diseases and is caused by autosomal dominant mutations of the NLRP3 gene coding. Relapsing fever, rash, laboratory changes and inflammatory lesions of various organs are typical manifestations of CAPS. Inhibitors of interleukin 1, including canakinumab, are modern means of pathogenetic therapy of patients with CAPS. The article presents the treatment results in 5 pediatric patients with CAPS. Application of canakinumab led to the relief of all major symptoms (fever, inflammatory changes in the blood lymphoproliferation, signs of organ damage), and no relevant side effects was detected.

Key words: autoinflammatory syndromes, cryopyrin-associated periodic syndrome, interleukin 1, inhibitors, canakinumab.

(For citation): Kozlova A.L., Pershin B.S., Varlamova T.V., Shcherbina A.Yu. Diagnosis and Treatment of Patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (2): 292–297. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1301

тета, в первую очередь воспаления. NLRP3-инфлам-масома является регулятором продукции активной формы интерлейкина (ИЛ) 1, ключевого провоспалительного цитокина [3, 4]. К развитию CAPS приводят аутомно-доминантно-наследуемые мутации в гене *CIAS1*, кодирующем белок криопирин/NLRP3/PYPAF1, являющийся основным компонентом NLRP3-инфламмосомы.

В составе CAPS выделяют несколько клинических нозологий: семейная холодная крапивница, синдром Макла–Веллса и младенческое периодическое мультисистемное воспалительное заболевание, которые, по сути, представляют собой различную комбинацию и степень выраженности основных симптомов CAPS. Интересно, что одни и те же мутации могут приводить к различным клиническим синдромам [5]. Кроме того, у 30–50% больных с типичной клинической картиной CAPS методами традиционного секвенирования выявить мутации *CIAS1* не удается. У многих таких больных было показано наличие соматических мутаций этого гена [6].

Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS), семейная холодная крапивница (familial chronic urticaria, FCU) являются наиболее легким вариантом CAPS, протекающим со значительным снижением качества жизни, однако без поражения внутренних органов. Состояние характеризуется приступами макуло-папулезной или уртикарной сыпи (рис. 1, А), сопровождающейся фебрильной лихорадкой, недомоганием, артралгией, миалгией, реже — конъюнктивитом, а также воспалительной лабораторной активностью. Кожные высыпания могут сопровождаться зудом и болевым синдромом, наблюдаются приблизительно через 1,5 ч после стимула, сохраняясь в течение 5–24 ч; купируются самопроизвольно. При биопсии элементов сыпи выявляется массивная нейтрофильная инфильтрация. Как следует из названия синдрома, провоцирующими факторами его развития являются холод, повышенная влажность, резкое понижение температуры окружающей среды.

Синдром Макла–Веллса (Muckle–Wells syndrome, MWS) протекает с регулярными (нередко ежедневными) эпизодами фебрильной лихорадки, сопровождающейся выраженным нарушением самочувствия, артралгией, сыпью (рис. 1, В, С), явлениями кератоконъюнктивита, болью в животе, реже — микрогематурией. У больных прогрессируют лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, а также снижение слуха, являющееся следствием кохлеарного воспаления. Помимо нарушения качества жизни, задержки роста, прогноз определяется поражением глаз, нарушением слуха и, в некоторых случаях, развитием амилоидоза органов.

Хроническое поражение глаз нередко включает в себя увеит, инфильтраты и рубцы радужки, помутнение роговицы, отек зрительного нерва, что со временем приводит к его атрофии. В совокупности все эти изменения ведут к прогрессивному снижению зрения.

Рис. 1. Сыпь, характерная для больных с CAPS в период обострения



Примечание. А — семейная холодная крапивница, Б и В — синдром Макла–Веллса.

Рис. 2. Изменения коленных суставов у больных с CAPS



Хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome, CINCA; синоним: neonatal/infantile onset multisystem inflammatory disease, NOMID/IO MID; младенческое периодическое системное воспалительное заболевание) является наиболее тяжелой формой CAPS. Клиническая картина характеризуется лихорадкой с постоянной высокой лабораторной воспалительной активностью, уртикарными высыпаниями, прогрессирующим поражением глаз, а также типичным поражением суставов и нервной системы. Поражения суставов различны по степени: от транзиторного отека, не оставляющего никаких последствий в период между кризами, до избыточного роста хряща, при биопсии которого обнаруживается дезорганизация хрящевой ткани при отсутствии клеток воспаления. Все эти изменения приводят к массивной деформации суставов и выраженной инвалидизации (рис. 2). Поражение хряща приводит к характерному лицевому дисморфизму — выдающиеся лобные бугры и седловидная переносица (рис. 3).

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) протекает по типу асептического менингита (с соот-

Рис. 3. Типичный лицевой дисморфизм у больных с CAPS (синдром Макла–Веллса)

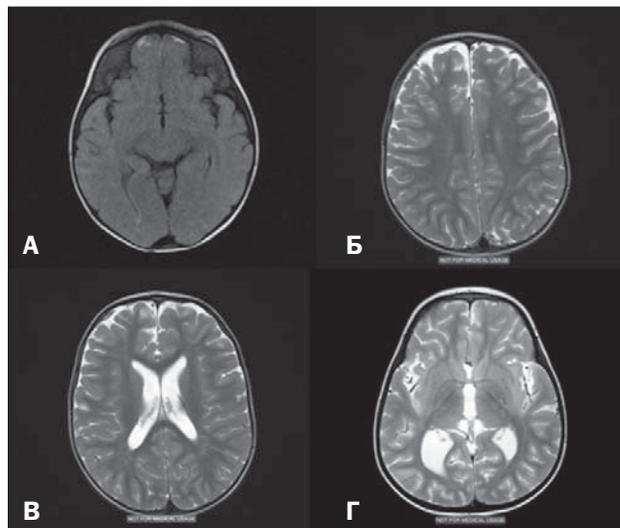


ветствующими изменениями ликвора) с повышением внутричерепного давления, что со временем приводит к развитию гидроцефалии, церебральной атрофии, появлению головной боли, судорожного синдрома, задержки психического развития различной степени выраженности (рис. 4).

Для этой группы больных наиболее характерно раннее развитие амилоидоза внутренних органов, в первую очередь почек, с последующим развитием прогрессирующей полиорганной недостаточности [7].

За время изучения CAPS в лечении больных использовали препараты различных групп — нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), колхицин, глюкокортикоиды, цитостатики, ингибиторы фактора некроза опухоли. Однако эффективность терапии была неудовлетворительной. За последние 10 лет разработано несколько лекарственных средств, ингибирующих ИЛ 1 [8], хорошо зарекомендовавших себя в лече-

Рис. 4. Магнитно-резонансная томография головного мозга у детей с CAPS (синдром Макла–Веллса)



Примечание. А — очаговые изменения в субкортикальных отделах лобных долей, Б — МРТ-признаки наружной гидроцефалии, В и Г — МРТ-признаки внутренней гидроцефалии.

нии аутовоспалительных синдромов, в первую очередь CAPS [9–11].

Канакинумаб (Иларис, Novartis Pharma, Швейцария) — единственный препарат из группы ингибиторов ИЛ 1, зарегистрированный в Российской Федерации. Он представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG₁ к-изотипа к ИЛ 1β, связывание с которым предотвращает его взаимодействие с рецепторами и значительно снижает ИЛ 1β-индуцированную продукцию медиаторов воспаления [12]. Несмотря на то, что терапия ингибиторами ИЛ 1 назначается пожизненно, препараты этой группы (в первую очередь, канакинумаб) зарекомендовали себя как высокоэффективные средства для лечения больных с CAPS, позволяющие предотвратить развитие жизнеугрожающих осложнений и обеспечить больным удовлетворительное качество жизни.

Под нашим наблюдением находились 8 детей с CAPS, 5 из которых (4 девочки, 1 мальчик) в возрасте от 1 года 10 мес до 12 лет 7 мес получали терапию канакинумабом. Длительность болезни до назначения канакинумаба составила от 1 года 4 мес до 12 лет 3 мес. Диагноз CAPS был установлен на основании

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Мутация в гене <i>NLRP3</i> *	Возраст начала заболевания	Возраст начала терапии канакинумабом
c.598G>A (Val200Met)	6 мес	1 год 10 мес
c.2582A>G(Tyr861Cys)	4 мес	12 лет 7 мес
c.403+7G>A	7 лет	8 лет 4 мес
c.1575C>A(Phe525Leu)	Первые дни жизни	4 года 9 мес
Не выявлена	5 лет 7 мес	7 лет 2 мес

Примечание. * — мутации записаны в соответствии с версией генома GRCh38.p2.

характерной клинико-лабораторной картины, в 4 случаях он был подтвержден молекулярно-генетическими методами (табл. 1).

Всем больным проводилось стандартное обследование, включавшее клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), а также определение биохимических показателей крови, концентрации С-реактивного белка (СРБ), уровня иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови. Для определения тяжести течения криопиринопатии, подбора терапевтической дозы и оценки эффективности терапии у пациентов с поражением ЦНС проводилась люмбальная пункция с последующим определением цитологического состава ликвора. Детям с подозрением на амилоидоз проводилась фиброгастродуоденоскопия с биопсией антрального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки с последующим гистологическим исследованием материала с окраской конгорот. Всем детям проводилась аудиометрия и консультация ЛОР-врача, консультация офтальмолога с осмотром при помощи щелевой лампы, консультация врача-невролога, а также МРТ головного мозга.

На момент начала терапии у всех пациентов отмечались гипертермия, пятнисто-папулезные высыпания (у 4 детей), лимфаденопатия (у 4), гепато- и/или спленомегалия (у 4), артрит/артралгия (у 2), артериальная гипертензия (у 2), головные боли (у 3). У всех детей были выявлены типичные черты лица (лицевой дисморфизм), характерные для больных с CAPS. Все дети выражено отставали от своих сверстников по антропометрическим показателям: трое детей имели патологически низкое физическое развитие (параметры веса и роста по данным центильной таблицы были ниже 3%, 1-й коридор), 2 детей — низкое физическое развитие (3–10%, 2-й коридор). У одного пациента в результате длительного системного применения гормонального препарата (преднизолон) развилась лекарственная катаракта обоих глаз. По результатам офтальмологического обследования у него было выявлено увеличение толщины хрусталика и значительное снижение длины переднезаднего размера глазного яблока, что свидетельствовало об отставании в развитии.

Таблица 2. Лабораторные показатели активности заболевания у пациентов с CAPS до начала терапии канакинумабом

Показатель	Значение (n = 5)
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	454 \pm 107
СОЭ, мм/ч	77 \pm 52
СРБ, мг/л	52,2 \pm 19,0
IgG, г/л	17,2 \pm 3,3
Цитоз в ликворе, мм ³	74 \pm 13

Нейросенсорная тугоухость была выявлена у 2 детей, офтальмологическая патология (отек диска зрительного нерва, катаракта) — у 3, МРТ-признаки поражения вещества головного мозга — у 3. У 3 детей обнаружен плеоцитоз в ликворе (у 2 — с МРТ-признаками поражения головного мозга). В клиническом анализе крови у всех больных отмечался тромбоцитоз, повышение СОЭ, концентрации СРБ. У всех пациентов обнаружена гипергаммаглобулинемия (табл. 2).

Таким образом, на момент начала патогенетической терапии канакинумабом у всех пациентов зарегистрированы тяжелые системные проявления заболевания с поражением ЦНС, а также высокие лабораторные показатели активности заболевания и прогрессирующая инвалидизация.

До верификации диагноза пациенты получали иммуносупрессивную терапию (табл. 3). В связи с наличием тяжелых системных проявлений у большинства детей в дебюте заболевания был назначен преднизолон, трое детей ранее получали терапию блокатором ИЛ 6 тоцилизумабом. Все дети регулярно лечились НПВС. Эффективность предшествующей терапии была крайне низкой.

В начале лечения стартовая доза канакинумаба составляла 2 мг/кг подкожно каждые 8 нед. При отсутствии обострений, системных проявлений болезни доза и режим введения сохранялись. При неполной эффективности стартовой дозы проводилось увеличение дозы до 4 мг/кг с сохранением прежнего режима введения. В последующем при сохранении клинико-лабораторных признаков активного заболевания, поражения ЦНС проводилось сокращение интервалов введения

Таблица 3. Характеристика предшествующей терапии у больных с CAPS

Препарат	Число детей (n = 5)		
	Исходно	Через 1 мес	Через 6 мес
НПВС	5	0	0
Преднизолон	4	2	0
Тоцилизумаб	3	0	0
Метотрексат	3	0	0
Колхицин	1	0	0
Циклоспорин А	1	0	0
Этанерцепт	1	0	0

Рис. 5. Динамика сыпи у больной CAPS на фоне лечения канакинумабом



Примечание. А — до начала лечения, Б — после первой инъекции препарата.

Рис. 6. Динамика клинических и лабораторных проявлений у больных CAPS на фоне лечения канакинумабом

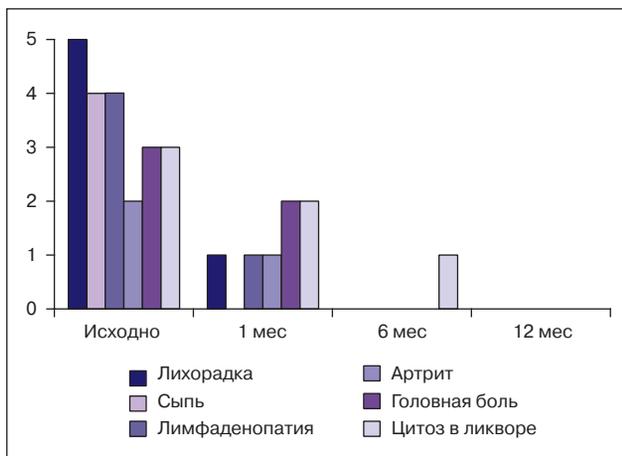
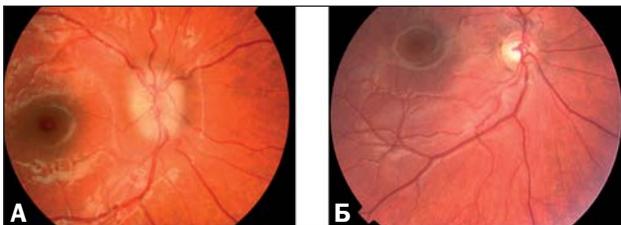
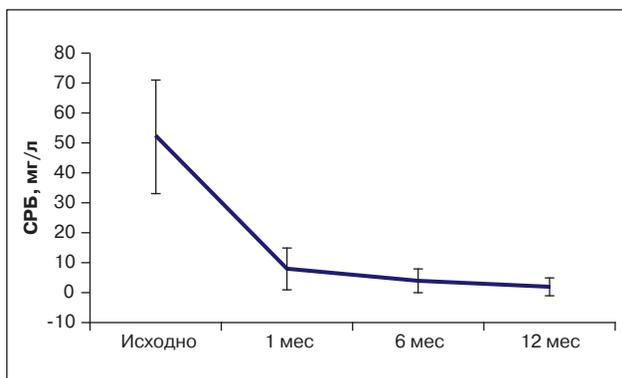


Рис. 7. Изменения сетчатки, типичные для больных с тяжелыми формами CAPS



Примечание. А — до начала лечения, Б — на фоне терапии канакинумабом.

Рис. 8. Динамика концентрации С-реактивного белка на фоне лечения канакинумабом у пациентов с синдромом Макла–Веллса



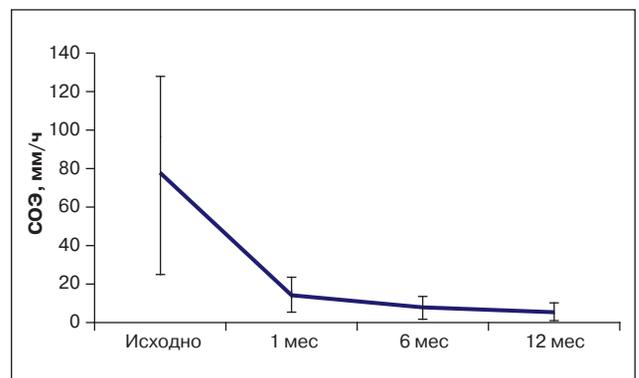
до 4 нед. В итоге 2 пациента получали лечение канакинумабом в дозе 4 мг/кг каждые 4 нед, 2 пациента — в дозе 4 мг/кг каждые 8 нед и 1 пациент — в дозе 2 мг/кг каждые 8 нед.

Эффективность лечения анализировали через 1 и 6 мес у 5 пациентов, через 12 мес — у 4. Установлено, что терапия канакинумабом обеспечила выраженную положительную динамику со стороны системных проявлений, клинических и лабораторных показателей активности заболевания. Уже после первого введения препарата подъемы температуры тела прекратились у всех больных, у одного пациента сохранялись периодические субфебрильные подъемы температуры, но после увеличения дозы они перестали беспокоить. Высыпания на коже исчезли также у всех больных (рис. 5). Лимфаденопатия и поражение суставов сохранялись у одного больного. Через 1 мес после инъекции канакинумаба головная боль продолжала беспокоить 2 детей, но значительно уменьшилась интенсивность ее проявления (рис. 6). Через 6 мес лечения значительно улучшилась картина глазного дна у больных с поражением глаз (рис. 7).

Терапия канакинумабом также повлияла на лабораторные показатели активности болезни. Через 6 мес лечения отмечена нормализация значений СОЭ, СРБ, а также нормализация цитологического состава спинномозговой жидкости (рис. 8–10). В целом, анализ эффективности терапии канакинумабом показал, что к 6-му мес лечения все дети находились в состоянии клинико-лабораторной ремиссии, что позволило провести постепенную отмену оральной глюкокортикоидной и всей изначальной иммуносупрессивной терапии. Все пациенты в настоящее время находятся на монотерапии канакинумабом (см. табл. 3).

Стабилизация состояния пациента с катарактой глаз на фоне терапии канакинумабом позволила провести оперативное лечение заболевания. Пациент был прооперирован на оба глаза методом факэмульсификации с имплантацией мягкой интраокулярной линзы. Расчет оптической силы искусственного хрусталика с учетом индивидуальных особенностей пациента позволил достичь полного восстановления зрительных функций.

Рис. 9. Динамика значений скорости оседания эритроцитов на фоне лечения канакинумабом у пациентов с синдромом Макла–Веллса



У наблюдаемых нами больных терапия канакинумабом не сопровождалась развитием нежелательных явлений, ни у одного из больных не отмечено реакции на введение препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным литературы и результатам годового наблюдения за пятью больными с CAPS, терапия больных с криопиринассоциированными периодическими синдромами ингибитором ИЛ 1 канакинумабом является эффективной и безопасной. Представляется важным проведение дополнительных клинических исследований у детей с наиболее тяжелой формой CAPS — синдромом NOMID, который до настоящего времени не включен в одобренные показания к применению канакинумаба.

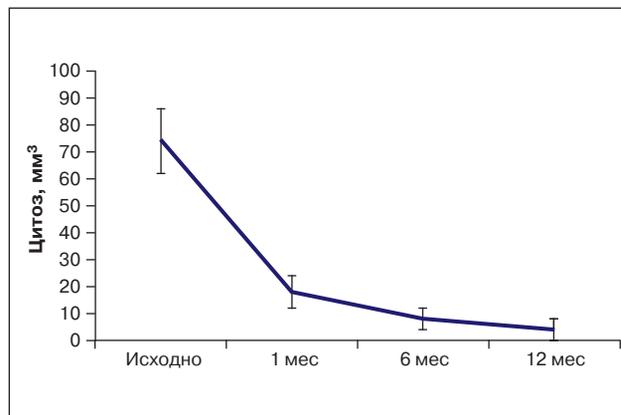
КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлова А.Л., Мамзерова Е.С., Новичкова Г.А., Щербина А.Ю. Клинические проявления и терапия криопирин-ассоциированных периодических синдромов. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2014; 13: 42–48.
2. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biol. Ateneo Parmense*. 2004; 75: 92–99.
3. Барабанова О.В., Коноплёва Е.А., Продеус А.П., Щербина А.Ю. Периодические синдромы. *Трудный пациент*. 2007; 2: 46–52.
4. Martinon F., Tschopp J. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death Differ*. 2007; 14: 10–22.
5. Aksentjevich I., Putnam C.D., Remmers E.F., Mueller J.L., Le J., Kolodner R.D., Moak Z., Chuang M., Austin F., Goldbach-Mansky R., Hoffman H.M., Kastner D.L. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 1273–1285.
6. Saito M., Nishikomori R., Kambe N., Fujisawa A., Tanizaki H., Takeichi K. et al. Disease-associated CIAS1 mutations induce monocyte death, revealing low-level mosaicism in mutationnegative

Рис. 10. Динамика цитоза в спинномозговой жидкости на фоне лечения канакинумабом у пациентов с синдромом Макла–Веллса



7. Goldbach-Mansky R. Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA. *Curr. Rheumatol. Rep*. 2011; 13 (2): 123–131.
8. Finckh A., Gabay C. At the horizon of innovative therapy in rheumatology: new biologic agents. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2008; 20: 269–275.
9. Moll M., Kuemmerle-Deschner J.B. Inflammasome and cytokine blocking strategies in autoinflammatory disorders. *Clin. Immunol*. 2013; 147 (3): 242–275.
10. Lachmann H.J., Kone-Paut I., Kuemmerle-Deschner J.B., Leslie K.S., Hachulla E., Quartier P., Gitton X., Widmer A., Patel N., Hawkins P.N. Canakinumab in CAPS Study Group. Use of Canakinumab in the Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2009; 360 (23): 2416–2425.
11. Wulfraat N.M., Woo P. Canakinumab in pediatric rheumatic diseases. *Exp. Opin. Biol. Ther*. 2013; 13 (4): 18–22.
12. Dinarello C.A. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J. Exp. Med*. 2005; 201 (9): 1355–1359.