

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Р.В. Денисова¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

Канакинумаб в лечении ревматических болезней у детей

Контактная информация:

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

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 19.12.2014 г., принята к печати: 26.12.2014 г.

В статье представлены результаты международных многоцентровых контролируемых исследований эффективности и безопасности моноклональных антител к интерлейкину 1 β — канакинумаба — при лечении криопиринассоциированного периодического синдрома и системного ювенильного идиопатического артрита у детей. Результаты исследований демонстрируют, что ремиссия болезни развилась у 90% пациентов с криопиринассоциированным периодическим синдромом и у 40% больных системным ювенильным идиопатическим артритом. Профиль безопасности был сопоставим с таковым других биологических агентов.

Ключевые слова: дети, канакинумаб, системный ювенильный идиопатический артрит, криопиринассоциированные периодические синдромы.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (6): 9–14)

9

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время доказана ведущая роль цитокинов в развитии воспалительного процесса у пациентов с ревматическими заболеваниями. Различные медиаторы воспаления рассматривают как терапевтические мишени для новых генно-инженерных биологических препаратов. В последние десятилетия большое внимание уделяют изучению антиинтерлейкин 1 терапии у детей с орфанными заболеваниями, такими как системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) и аутовоспалительные синдромы.

Интерлейкин (ИЛ) 1 является провоспалительным цитокином, стимулирующим локальный и системный иммунный ответ. ИЛ 1 β активирует нейтрофилы, Т и В лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, продукцию цитокинов (ИЛ 2, 3, 6, фактора некроза опухоли α), молекул адгезии (Е-селектинов), прокоагулянтов, простагландинов, инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы. ИЛ 1 β повышает

хемотаксис, стимулирует фагоцитоз, гемопоэз, увеличивает проницаемость сосудистой стенки. Повышение концентрации ИЛ 1 наблюдается при различных воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. Системные эффекты ИЛ 1 включают гипотензию, лихорадку, нейтрофилез, тромбоцитоз и продукцию белков острой фазы. Некоторые из этих эффектов являются косвенными, опосредованными индукцией других цитокинов и медиаторов воспаления [1]. Гиперпродукция ИЛ 1 приводит также к разрушению суставного хряща, ингибируя продукцию протеогликанов и коллагена II типа и стимулируя синтез некоторых металлопротеиназ, которые вызывают разрушение соединительной ткани. Кроме того, ИЛ 1 оказывает прямое и косвенное стимулирующее воздействие на процесс созревания остеокластов и, следовательно, участвует в развитии костных эрозий при артрите [2]. В связи с тем, что ИЛ 1 играет важную роль в патогенезе многих заболеваний, за последние десятилетия разработано несколько лекарственных

Ye.I. Alekseeva^{1, 2}, R.V. Denisova¹

¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Kanakinumab in the Treatment of Rheumatic Diseases in Children

The article describes international multicenter controlled studies of efficacy and safety of monoclonal antibodies towards interleukin 1 β — kanakinumab — when treating cryopyrin-associated periodic syndrome and systemic juvenile idiopathic arthritis in children. The results of the studies show that the remission of the disease occurred in 90% of patients with cryopyrin-associated periodic syndrome and in 40% of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. The safety profile was comparable to that of other biological agents.

Key words: children, kanakinumab, juvenile idiopathic arthritis, cryopyrin-associated periodic syndromes.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (6): 9–14)

средств, его ингибирующих. В настоящее время зарегистрированы и используются в практике 3 препарата: анакинра, рилонацепт и канакинумаб.

Наибольшую эффективность ингибиторы ИЛ 1 продемонстрировали при аутовоспалительных заболеваниях, которые характеризуются повторными эпизодами лихорадки и признаками системного воспаления. Заболевания возникают при отсутствии патогенного фактора в связи с генетическим нарушением взаимодействия регуляторов воспаления. Отличие аутовоспалительных синдромов от аутоиммунных болезней обусловлено отсутствием высоких титров аутоантител или активацией антигенспецифических клеток. Необходимо отметить, что ЮИА с системным началом в настоящее время также рассматривается как аутовоспалительный синдром. При некоторых генетически опосредованных аутовоспалительных заболеваниях избыточная продукция ИЛ 1 играет ключевую роль в механизмах развития (например, при криопиринассоциированных синдромах), тогда как в других случаях связь между гиперпродукцией ИЛ 1 и развитием патологического процесса менее очевидна. Данное различие может объяснить, почему ингибиторы ИЛ 1 купируют воспалительные проявления в первой группе заболеваний, в то время как при других состояниях они не так эффективны [3, 4].

В Российской Федерации препарат зарегистрирован у детей для лечения криопиринассоциированного периодического синдрома (CAPS) и сЮИА.

КРИПИРИНАССОЦИИРОВАННЫЕ ПЕРИОДИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Криопиринассоциированные периодические синдромы — это группа редких заболеваний с дебютом в раннем возрасте, которая включает семейную холодовую крапивницу (FCAS), синдром Макла–Уэлса (Muckle–Wells MWS) и хронический инфантильный неврологический кожный суставной синдром (CINCA/NOMID) [5–7]. Клиническая картина синдромов была описана в последние 3 десятилетия, а генетическое подтверждение найдено только 15 лет назад. Клинические проявления аутовоспалительных синдромов различны и зависят от типа мутаций [8]. Однако не всегда удается подтвердить диагноз генетически, поэтому работа по генотипированию продолжается и в настоящее время. В связи с тем, что эти заболевания очень редкие, клиническая картина не очень специфическая, диагноз в большинстве случаев во время не верифицируется, а эпидемиологические исследования отсутствуют, не представляется возможным говорить о частоте заболеваемости, распространенности и продолжительности жизни пациентов. Для данного синдрома характерна следующая клиническая картина: раннее начало, рецидивирующая или персистирующая лихорадка, уртикарная сыпь, серозиты (перитонит, перикардит, менингит), гепатоспленомегалия, артралгии или артрит; для более тяжелого течения — поражение центральной и периферической нервной системы (повышение внутричерепного давления, снижение зрения и слуха). Клинические проявления различны и зависят от типа мутаций. Семейная холодовая крапивница — самая легкая форма болезни, синдром Макла–Уэлса занимает промежуточное положение, а CINCA/NOMID является самым тяжелым вариантом заболевания. Все 3 патологических состояния данной группы обусловлены мутацией гена *NLRP3*, расположенного на длинном плече 1-й пары хромосом и кодирующего белок криопирин. Мутации в гене криопирин были открыты в 2002 г. [5, 9, 10]. Криопирин является частью *NLRP3*-инфламмосомы, взаимодейству-

ет с другими молекулами и контролирует превращение неактивной формы фермента прокаспазы 1 в его активную форму — каспазу 1, которая, в свою очередь, обеспечивает процессинг неактивной формы пре-ИЛ 1 β в активную форму ИЛ 1 β . Мутации в данном гене приводят к гиперпродукции ИЛ 1 β .

До выявления генетического дефекта данные заболевания пытались лечить глюкокортикоидами и метотрексатом, а также блокаторами фактора некроза опухоли (ФНО) α , но лишь с частичным положительным результатом. Персистирующее хроническое воспаление часто приводило к задержке роста, развитию глухоты, деструктивного артрита, а иногда и к когнитивным расстройствам.

СИСТЕМНЫЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Клинические проявления сЮИА схожи с таковыми при CAPS. Фактически пациенты с CAPS раньше наблюдались с диагнозом сЮИА, пока в странах Европы и США данное заболевание не было выделено в отдельную группу и названо NOMID и CINCA. Для сЮИА характерна ежедневная лихорадка, розовая пятнистая сыпь, режущая уртикарная. В отличие от CAPS при сЮИА сыпь преходящая и менее стойкая. К другим клиническим проявлениям сЮИА относятся серозиты, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и артрит. Клиническая картина сЮИА гетерогенна: артрит может развиваться у пациентов через несколько месяцев после дебюта системных проявлений. В европеоидной расе сЮИА составляет 6–15% всех случаев ЮИА [11]. Течение заболевания может быть моноциклическим и нетяжелым, или полициклическим, или хроническим персистирующим. Лечение глюкокортикоидами недостаточно эффективно, приводит к гормонозависимости и гормонорезистентности и способствует развитию тяжелых нежелательных явлений [12]. Терапия метотрексатом и блокаторами ФНО α , столь эффективная у пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА, оказалась малоэффективной и сопровождалась обострением болезни у 50% у больных сЮИА [13, 14].

Патофизиология заболевания включает активацию и врожденного, и приобретенного иммунитета. Активированные нейтрофилы и макрофаги синтезируют S100-протеины, которые связываются с Toll-рецептором 4. В свою очередь, рецептор Toll-4 активирует *NLRP3*-инфламмосому [15–17]. В сыворотке крови пациентов с сЮИА выявляют высокую концентрацию различных провоспалительных цитокинов: ИЛ 1, 6, 18 [18–20].

Схожая клиническая картина системного воспаления у пациентов с сЮИА и аутовоспалительными синдромами является причиной того, что системный артрит в настоящее время считается не классическим аутоиммунным, а аутовоспалительным заболеванием. Исследования генотипа у пациентов с сЮИА показали полиморфизм генов врожденного иммунитета [21–23], а также отсутствие ассоциации с генами HLA [24].

С учетом того, что в патологический процесс вовлечены ИЛ 1, 6 и 18, таргетная терапия должна быть направлена на подавление секреции и активности данных цитокинов.

Особенности патогенеза и роль гиперпродукции ИЛ 1 в развитии аутовоспалительных синдромов и сЮИА стали основанием для проведения клинических исследований эффективности и безопасности ингибиторов ИЛ 1 у этого контингента пациентов.

БЛОКАТОРЫ ИНТЕРЛЕЙКИНА 1

В настоящее время для лечения аутоиммунных заболеваний зарегистрированы 3 блокатора ИЛ 1: анакинра, рилонацепт и канакинумаб.

Анакинра — синтетический растворимый антагонист рецептора ИЛ 1. Препарат изначально был синтезирован для лечения ревматоидного артрита взрослых, но клинические исследования его эффективности показали только средний результат. Биодоступность препарата составила 95% у здоровых добровольцев при подкожном введении в дозе 70 мг, период полувыведения — 4–6 ч. После получения новых данных о патогенезе аутовоспалительных синдромов, а именно роли гиперпродукции ИЛ 1 β , были приняты попытки таргетной терапии этих заболеваний [7]. Лечение анакинрой, которая связывает как ИЛ 1 β , так и ИЛ 1 α [25–27], оказалось очень эффективным у пациентов с аутовоспалительными синдромами [28].

В ряде исследований показано, что анакинра эффективна у большинства взрослых пациентов с болезнью Стилла, и менее чем у 1/2 больных с сЮИА [29]; по данным других авторов, анакинра эффективна у 2/3 пациентов с системным артритом [30–32]. Существует предположение, что лечение анакинрой особенно эффективно в дебюте заболевания [31], что подтверждается моделью на животных [30, 33]. Отсутствие стопроцентной эффективности анакинры при сЮИА подтверждает гетерогенный патогенез этого заболевания в отличие от CAPS, где ведущую роль в механизме развития играет повышенная секреция ИЛ 1 β .

Рилонацепт — димерный соединенный белок, состоящий из экстрацеллюлярного лиганд-связывающего домена рецептора к ИЛ 1 и добавочного белка к рецептору ИЛ 1, соединенного с Fc-фрагментом человеческого IgG₁. Рилонацепт связывает ИЛ 1 α и ИЛ 1 β с высокой аффинностью и ингибирует активность ИЛ 1. В 2008 г. FDA одобрила регистрацию препарата в США для лечения CAPS [34]. Позже препарат стали применять для лечения периодической болезни и сЮИА с хорошим эффектом [35, 36].

Канакинумаб — полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG₁ к ИЛ 1 β , которое блокирует только ИЛ 1, что является его преимуществом. У взрослых пациентов с различными фенотипами CAPS после однократного подкожного введения канакинумаба в дозе 150 мг T_{max} канакинумаба составляет около 7 сут. При подкожном введении препарата абсолютная биодоступность составляет 63% (популяционный фармакокинетический анализ), средний период полувыведения — 26 сут. Клиренс канакинумаба изменяется в зависимости от массы тела.

Учитывая результаты клинических исследований, продемонстрировавших высокую эффективность канакинумаба [9, 37, 38], препарат был одобрен для лечения CAPS у детей с двухлетнего возраста.

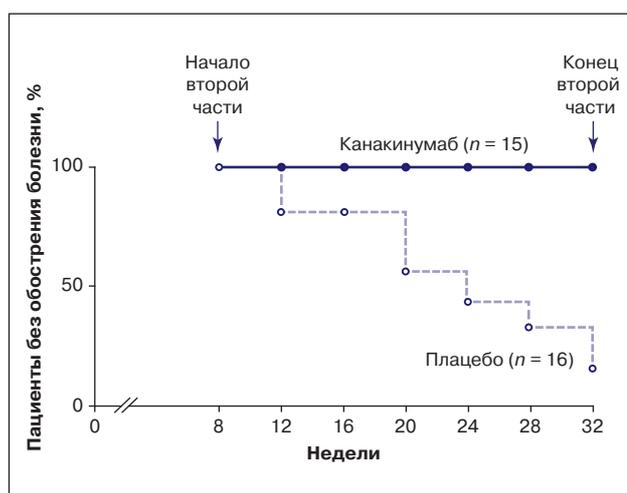
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КАНАКИНУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С CAPS

Первое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности канакинумаба при криопиринассоциированных периодических синдромах было опубликовано в 2009 г. Копе-Paut и соавт. [37]. В исследование были включены 35 пациентов с CAPS. Все пациенты 34/35 (97%), у которых после первой инъекции канакинумаба в дозе 150 мг купировались клинические и лабораторные признаки

активности болезни, были рандомизированы в двойную слепую плацебоконтролируемую вторую часть исследования: больные первой группы получали плацебо, второй — канакинумаб. При появлении признаков активности болезни пациентам из группы плацебо назначали ингибитор ИЛ 1, и они продолжали участие в рамках третьей открытой части исследования. У 13/16 (81%) больных, лечившихся плацебо, развилось обострение болезни, что было достоверно чаще, чем при применении канакинумаба ($p < 0,001$) (рис. 1). Сывороточная концентрация С-реактивного белка и амилоида (SAA) у всех пациентов, получавших генно-инженерный биологический агент, сохранялась в пределах возрастной нормы, но повысилась у больных, лечившихся плацебо ($p < 0,001$ и $p = 0,002$, соответственно). Необходимо отметить, что у 28/31 (90%) пациентов, продолживших лечиться канакинумабом в рамках третьей открытой части исследования, сохранялась ремиссия болезни. Вместе с тем пациентов, лечившихся канакинумабом, было зарегистрировано больше инфекционных нежелательных явлений, чем у больных, получавших плацебо ($p = 0,03$).

В другое открытое двухлетнее исследование эффективности и безопасности канакинумаба было включено 166 пациентов, как наивных, так и ранее получавших препарат в других исследованиях. Результаты показали, что ремиссия болезни была зарегистрирована у 85/109 наивных пациентов [39]. Анализ критериев обострения болезни удалось провести лишь у 141/166 (85%) пациентов. У 127/141 (90%) детей обострений болезни не зарегистрировано, сывороточные концентрации С-реактивного и амилоидного белков у этих больных нормализовались к 8-м сут лечения и не повышались на протяжении всего периода наблюдения. Средняя продолжительность курса лечения составила 414 (29–687) дней. Учитывая персистирующую активность болезни, у 24,1% пациентов была либо повышена доза канакинумаба, либо сокращены промежутки между введениями. Большинство нежелательных явлений (65,7%) включали инфекционные заболевания легкой и средней степени тяжести. Серьезные нежелательные явления, в основном инфекционного характера, которые купировались после применения стандартной терапии, были зарегистрированы у 10,7% пациентов.

Рис. 1. Частота обострений после отмены терапии канакинумабом в группе плацебо по сравнению с пациентами, продолживших лечение канакинумабом [37]



стрированы у 18/166 (10,8%) больных. Инъекционные реакции легкой и средней степени тяжести развились у 8% пациентов. Необходимо отметить, что 15% больных проводилась плановая вакцинация, и зарегистрирован адекватный иммунный ответ. В настоящее время, чтобы получить новые данные по безопасности канакинумаба и оптимизировать режим дозирования препарата, исследование продолжается у детей в возрасте старше 2 лет.

Другие ингибиторы ИЛ 1 (анакинра, рилонацепт) также продемонстрировали хорошую эффективность у пациентов с CAPS [40–42]. Преимуществом канакинумаба перед анакинрой и рилонацептом являются более редкий режим введения (1 раз в 8 нед для канакинумаба, ежедневно для анакинры, еженедельно для рилонацепта) и низкая частота местных постинъекционных реакций.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ КАНАКИНУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Основанием для регистрации препарата для лечения сЮИА явились результаты международных мультицентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследований [43–45].

В первом исследовании проводили оценку эффективности однократной инъекции канакинумаба по сравнению с плацебо [43, 45]. В исследование были включены 84 пациента в возрасте от 2 до 19 лет с активным течением сЮИА (лихорадкой, артритом, повышением концентрации С-реактивного белка). Средняя продолжительность болезни составила около 2 лет; 58% пациентов ранее лечились генно-инженерными биологическими препаратами, из них 37% — анакинрой; 65% детей продолжали получать метотрексат, 72% — глюкокортикоиды в дозе не более 1 мг/кг в сут. В группу канакинумаба, были включены 43 ребенка, в группу плацебо — 41. Через 15 сут лечения отсутствие лихорадки и 30/90% улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) было зарегистрировано у 84/10% и 42/0% пациентов, лечившихся канакинумабом и плацебо; стадия неактивной болезни — у 33 и 0% пациентов, соответственно ($p < 0,001$). Через 29 сут такая же разница между груп-

пами сохранилась. Пациенты, участвовавшие в данном исследовании ($n = 71$), были включены во второе исследование эффективности и безопасности канакинумаба [45]. Всего в исследование было включено 177 пациентов.

По дизайну исследование было разделено на 2 части. Первая часть представляла собой открытое проспективное исследование со снижением дозы глюкокортикоидов у 128/177 (72%) детей. При отсутствии лихорадки и улучшении по критериям АКР_{педи} на 50% и более разрешалось снижать дозу глюкокортикоидов. У 57/128 (45%) пациентов среднюю дозу преднизолона удалось снизить с 0,34 до 0,05 мг/кг в сут, а у 42/128 (33%) больных — преднизолон полностью отменить.

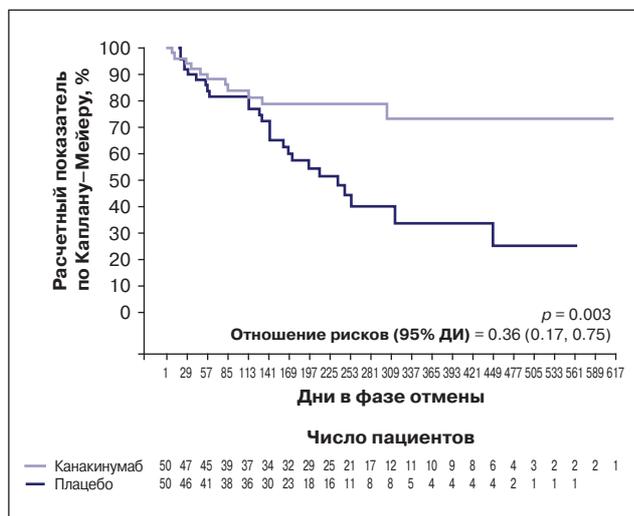
Вторая часть исследования по дизайну была двойной слепой плацебоконтролируемой с отменой терапии и регистрацией длительности периода между последней инъекцией препарата/плацебо и обострением. Всем пациентам, у которых регистрировали обострение болезни, возобновлялась терапия канакинумабом. В группе пациентов, лечившихся плацебо, частота обострений была достоверно выше ($p = 0,003$), чем у больных, получавших канакинумаб (рис. 2) [45]. К концу слепой фазы стадия неактивной болезни и ремиссия были зарегистрированы у 31 (62%) и 20 (40%) пациентов, лечившихся канакинумабом, и у 17 (34%) и 2 (4%) больных, получавших плацебо, соответственно [46].

Профиль безопасности канакинумаба был сопоставим с таковым у детей, получавших плацебо. В первом исследовании было зарегистрировано по 1 случаю синдрома активации макрофагов в обеих группах; 2 случая инфекционных серьезных нежелательных явлений в группе, лечившейся канакинумабом; 1 случай — в группе плацебо. Во втором исследовании с отменой терапии число нежелательных явлений составило 2,34 и 2,54 на 100 пациенто-лет у пациентов, лечившихся канакинумабом и плацебо, соответственно [45].

В настоящее время исследование эффективности и безопасности канакинумаба продолжается в продолженной открытой фазе, в которую дополнительно были включены пациенты с активным сЮИА, никогда не получавшие канакинумаб. Проведен сравнительный анализ эффективности препарата на 12-й нед лечения у больных, никогда не получавших генноинженерные биологические препараты ($n = 66$), и у пациентов ($n = 178$), ранее лечившихся другими биологическими агентами ($n = 112$, у 78 — анакинрой, у 10 — тоцилизумабом, у 58 — этанерцептом и у 9 — адалимумабом). Некоторые пациенты получали больше одного препарата. Основными причинами отмены биологических агентов были: недостаточная эффективность (анакинры — у 32, тоцилизумаба — у 7, этанерцепта — у 56, адалимумаба — у 9) и непереносимость/нежелательные явления (анакинры — у 20, тоцилизумаба — у 4). Через 12 нед наблюдения 30, 50, 70 и 90% улучшение по педиатрическим критериям АКР_{педи} зарегистрировали у большего числа больных, ранее не лечившихся генно-инженерными биологическими препаратами (у 76, 74, 70 и 61%, соответственно), чем у пациентов, ранее их уже получавших (у 67, 65, 55 и 42%, соответственно) [47].

Через 12 нед проведен анализ эффективности канакинумаба у 178 наивных пациентов, продолжавших участие в исследовании. Через 15 и 85 сут наблюдения значение индекса JADAS10 уменьши-

Рис. 2. Частота развития обострений после отмены терапии в группе плацебо и лечившихся канакинумабом [45]



лось на 19,4 (25,7; 13,4) и 21,2 (27,7; 16,7) балла, соответственно; статус неактивной болезни, т.е. значение индекса JADAS10 менее 1,0, был зарегистрирован у 18/172 (10%) и 33/125 (26%) пациентов, соответственно [48].

Также между 15-ми и 85-ми сут лечения канакинумабом у пациентов была проанализирована динамика изменений показателей улучшения по критериям АКР_{педи}. У 12,5% больных, не достигших 30% улучшения по критериям АКР_{педи} к 15-м сут наблюдения ($n = 32$), улучшение зарегистрировано через 85 сут. Из пациентов, у которых через 15 сут терапии канакинумабом было зарегистрировано 30% ($n = 14$), 50% ($n = 21$), 70% ($n = 36$), 90% ($n = 26$) и 100% ($n = 34$) улучшение по критериям АКР_{педи} к 85-м сут наблюдения показате-

ли улучшились у 78,6; 42,9; 58,3; 57,7 и 0% пациентов, соответственно [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИЛ 1 β играет ведущую роль в патогенезе криоприн-ассоциированного периодического синдрома, поэтому лечение канакинумабом высокоэффективно у пациентов (в клинических исследованиях зарегистрировано улучшение у 90% пациентов). Таргетная терапия позволяет продлить жизнь и улучшить ее качество у пациентов с данной патологией. Однако остается нерешенным вопрос о длительности терапии и возможных рисках, это требует дальнейшего изучения.

Препарат также может с успехом применяться для лечения сЮИА.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

Р. В. Денисова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis, Pfizer.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996; 87: 2095–2147.
2. Jacques C., Gosset M., Berenbaum F., Gabay C. The role of IL-1 and IL-1Ra in joint inflammation and cartilage degradation. *Vitamin Horm.* 2006; 74: 371–403.
3. Dinarello C.A. Interleukin-1 β and the Autoinflammatory Diseases. *New Engl. J. Med.* 2009; 360: 2467–2470.
4. Simon A., van der Meer J.W. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007; 292: 86–98.
5. Feldmann J., Prieur A.M., Quartier P. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71 (1): 198–203.
6. Hassink S.G., Goldsmith D.P. Neonatal onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum.* 1983; 26 (5): 668–673.
7. Hawkins P.N., Lachmann H.J., Aganna E., McDermott M.F. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (2): 607–612
8. Lachmann H.J., Lowe P., Felix S.D. In vivo regulation of interleukin 1beta in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. *J. Exp. Med.* 2009; 206 (5): 1029–1036.
9. Lachmann H.J., Kone-Paut I., Kuemmerle-Deschner J.B. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (23): 2416–2425.
10. Aksentjevich I., Nowak M., Mallah M. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum.* 2002; 46 (12): 3340–3348.
11. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision. *J. Rheumatol.* 2004; 31 (2): 390–392.
12. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е., Исаева К.Б., Афонина Е.Ю., Бзарова Т.М. Влияние особенностей течения заболевания и глю-

- кокортикостероидной терапии на рост детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. *Российский педиатрический журнал.* 2003; 1: 9–14.
13. Sen E.S., Ramanan A.V. New age of biological therapies in paediatric rheumatology. *Arch. Dis. Child.* 2014; 99 (7): 679–685.
14. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита. *Вопросы современной педиатрии.* 2008; 2: 42–54.
15. Frosch M., Ahlmann M., Vogl T. The myeloid-related proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of toll-like receptor 4, and interleukin-1beta form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (3): 883–891.
16. Holzinger D., Frosch M., Kastrup A., Prince F.H., Otten M.H., Van Suijlekom-Smit L.W. The Toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex is a sensitive indicator for disease activity and predicts relapses in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (6): 974–980.
17. Frosch M., Vogl T., Seeliger S. Expression of myeloid-related proteins 8 and 14 in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (9): 2622–2626.
18. Gattorno M., Piccini A., Lasiglie D. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (5): 1505–1515.
19. de Jager W., Hoppenreijns E.P., Wulffraat N.M. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (5): 589–598.
20. de Benedetti F., Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease? *J. Rheumatol.* 1998; 25 (2): 203–207.
21. Ogilvie E.M., Khan A., Hubank M. Specific gene expression profiles in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (6): 1954–1965.

22. Fall N., Barnes M., Thornton S. Gene expression profiling of peripheral blood from patients with untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis reveals molecular heterogeneity that may predict macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (11): 3793–3804.
23. Barnes M.G., Grom A.A., Thompson S.D. Subtype-specific peripheral blood gene expression profiles in recent-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (7): 2102–2112.
24. Hinks A., Barton A., Shephard N. Identification of a novel susceptibility locus for juvenile idiopathic arthritis by genome-wide association analysis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (1): 258–263.
25. Goldbach-Mansky R., Dailey N.J., Canna S.W. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (6): 581–592.
26. Hoffman H.M., Patel D.D. Genomic-based therapy: targeting interleukin-1 for autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (2): 345–349.
27. Neven B., Marvillet I., Terrada C. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (1): 258–267.
28. Hawkins P.N., Lachmann H.J., McDermott M.F. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle–Wells syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (25): 2583–2584.
29. Lequerre T., Quartier P., Rosellini D. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (3): 302–308.
30. Nigrovic P.A., Mannion M., Prince F.H., Zeff A., Rabinovich C.E., van Rossum M.A. Anakinra as first-line diseasemodifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (2): 545–555.
31. Swart J.F., Barug D., Mohlmann M., Wulffraat N.M. The efficacy and safety of interleukin-1-receptor antagonist anakinra in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 2010; 10 (12): 1743–1752.
32. Quartier P., Allantaz F., Cimaz R. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (5): 747–754.
33. Ferraccioli G., Bracci-Laudiero L., Alivernini S., Gremese E., Toluoso B., De Benedetti F. Interleukin-1beta and interleukin-6 in arthritis animal models: roles in the early phase of transition from acute to chronic inflammation and relevance for human rheumatoid arthritis. *Mol. Med.* 2010; 16 (11–12): 552–557.
34. Hoffman H.M., Throne M.L., Amar N.J., Sebai M., Kivitz A.J., Kavanaugh A. Efficacy and safety of riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (8): 2443–2452.
35. Hashkes P.J., Spalding S.J., Giannini E.H., Huang B., Johnson A., Park G., Riloncept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2012; 157 (8): 533–541.
36. Ilowite N.T., Sandborg C.I., Feldman B.M. Algorithm development for corticosteroid management in systemic juvenile idiopathic arthritis trial using consensus methodology. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2012; 10 (1): 31.
37. 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. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2416–2425.
38. Kone-Paut I., Lachmann H.J., Kuemmerle-Deschner J.B. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13 (6): 202.
39. Kuemmerle-Deschner J.B., Hachulla E., Cartwright R. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (12): 2095–2102.
40. Goldbach-Mansky R., Dailey N.J., Canna S.W., Gelabert A., Jones J., Rubin B. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1β inhibition. *NEJM.* 2006; 355: 581–592.
41. Hoffman H.M., Throne M.L., Amar N.J., Sebai M., Kivitz A.J., Kavanaugh A. Efficacy and safety of riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2443–2452.
42. Goldbach-Mansky R., Shroff S.D., Wilson M., Snyder C., Plehn S., Barham B. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2432–2442.
43. Ruperto N., Quartier P., Wulffraat N. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (2): 557–567.
44. Ruperto N., Brunner H., Horneff G. Efficacy and safety of canakinumab, a long acting fully human anti-Interleukin-1b antibody, in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features: results from a phase III study. *Pediatr. Rheumatol.* 2011; 9 (Suppl. 1): 21.
45. Ruperto N., Brunner H.I., Quartier P., Constantin T., Wulffraat N., Horneff G. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (25): 2396–2406.
46. Wulffraat N.M., Ruperto N., Brunner H.I., Oliveira S., Uziel Y., Nistala K., Cimaz R., Ferrandiz M.A., Flato B., Gamir M., Kone-Paut I., Gaillez C., Lheritier K., Abrams K., Martini A., Lovell D. Canakinumab treatment shows maintained efficacy in systemic juvenile idiopathic arthritis patients. PRES2014 P68. <https://b-com.mci-group.com/Abstract/Statistics/AbstractStatisticsViewPage.aspx?AbstractID=219150> (available: 25.12.2014).
47. Quartier P., Grom A., Ruperto N., Brunner H.I., Schikler K., Erguven M., Goffin L., Hofer M., Kallinich T., Marzan K., Gaillez C., Lheritier K., Abrams K., Martini A., Lovell D.J. Efficacy of canakinumab in biologic-naive versus previously biologic-exposed sjja patients: a 12 week pooled post-hoc analysis. PRES2014. P66 <https://b-com.mci-group.com/Abstract/Statistics/AbstractStatisticsViewPage.aspx?AbstractID=209371> (available: 25.12.2014).
48. Ravelli A., Brunner H.I., Ruperto N., Quartier P., Consolaro A., Wulffraat N., Lheritier K., Gaillez C., Martini A., Lovell D.J. Maintenance of efficacy of canakinumab in sjja at the individual patient level in a 12-week pooled dataset. PRES2014. P69. <https://b-com.mci-group.com/Abstract/Statistics/AbstractStatisticsViewPage.aspx?AbstractID=219318> (available: 25.12.2014).
49. Ravelli A., Brunner H.I., Ruperto N., Quartier P., Consolaro A., Wulffraat N., Lheritier K., Gaillez C., Martini A., Lovell D.J. Use of the jadas criteria to assess efficacy of canakinumab in patients with sjja — an analysis of 12-week pooled data. PRES2014.P63. <https://b-com.mci-group.com/Abstract/Statistics/AbstractStatisticsViewPage.aspx?AbstractID=218942> (available: 25.12.2014).