

Генно-инженерные биологические препараты при основных моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Опыт применения в ревматологической практике

Салугина С.О., Федоров Е.С., Каледа М.И.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — оценить частоту назначения, эффективность и переносимость терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) у пациентов с основными моногенными аутовоспалительными заболеваниями (МАВЗ) по данным федерального ревматологического центра.

Пациенты и методы. С 2008 по 2020 г. в исследование включено 158 пациентов с МАВЗ, 53 из которых назначены ГИБП: 12 больным с семейной средиземноморской лихорадкой (Familial Mediterranean Fever, FMF); 26 — с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS), в том числе 21 пациенту с синдромом Макла–Уэльса (Muckle-Wells Syndrome, MWS) и 5 — с хроническим младенческим нервно-кожно-артикулярным синдромом / хроническим младенческим мультисистемным воспалительным заболеванием (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular / Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID), а также 12 — с периферическим синдромом, ассоциированным с рецептором фактора некроза опухоли — ФНО (Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Fever Syndrome, TRAPS) и 3 — с гипер-IgD-синдромом / дефицитом мевалонаткиназы (Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome, HIDS/MKD). Среди этих пациентов было 25 лиц мужского и 28 лиц женского пола в возрасте от 1,5 до 44 лет, 45 детей (до 18 лет) и 8 взрослых. Ингибиторы интерлейкина 1 (иИЛ1) назначали в соответствии со следующей схемой: канакинумаб — подкожно в дозе 2–5 мг/кг, или 150 мг на введение, каждые 4–8 нед, анакинру — подкожно 1–5 мг/кг, или 100 мг/сут, ежедневно. Этанерцепт (ЭТЦ) вводили подкожно в дозе 0,4–0,8 мг/кг 1–2 раза в неделю, адалимумаб (АДА) — подкожно 20–40 мг 1 раз в 2 нед. Тоцилизумаб (ТЦЗ) назначали внутривенно в дозе 8–12 мг/кг 1 раз в 2–4 нед. Длительность заболевания на момент начала лечения варьировалась от 1 года до 44 лет. Продолжительность терапии ГИБП у больных с МАВЗ составила от 1 мес до 12 лет.

Результаты и обсуждение. Из 158 пациентов с МАВЗ у 53 (33,5%) в лечении использовались ГИБП: чаще — у пациентов с CAPS (56,6%), реже — с TRAPS (26,4%), FMF (28,3%) и HIDS/MKD (5,7%). Среди биологических препаратов наиболее часто назначались иИЛ1 (90,6%): канакинумаб (у 38 пациентов) и анакинру (у 10), в основном их применяли у пациентов с CAPS, у 2/3 больных с TRAPS, HIDS/MKD и колхицинрезистентной FMF. Уже в первые дни лечения иИЛ1 у всех пациентов с МАВЗ отмечено статистически значимое клиническое улучшение: нормализация самочувствия, эмоциональный подъем, купирование лихорадки, исчезновение сыпи, уменьшение выраженности лимфаденопатии и гепатоспленомегалии, купирование или значительная положительная динамика глазных симптомов, субъективное улучшение слуха и аудиограммы (при динамическом контроле у пациентов с CAPS), снижение уровня острофазовых маркеров (во всех наблюдениях). У 7 пациентов с CAPS, получавших анакинру, после достижения положительного ответа проведено переключение на канакинумаб с сохранением полной эффективности терапии. Реже использовались ТЦЗ (у 7 пациентов) и ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) — АДА (у 3), ЭТЦ (у 4). Последние чаще назначали больным FMF с полным ответом на лечение. Переносимость терапии ГИБП была удовлетворительной у всех пациентов.

Заключение. В настоящее время иИЛ1 являются препаратами первой линии терапии среди биологических препаратов при МАВЗ, особенно у пациентов с CAPS. При их неэффективности или непереносимости в определенных ситуациях также могут использоваться альтернативные ГИБП (иФНО α и иИЛ6), однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания; FMF; CAPS; TRAPS; HIDS/MKD; биологическая терапия; ингибиторы интерлейкина 1.

Контакты: Светлана Олеговна Салугина; rafon1@yandex.ru

Для ссылки: Салугина СО, Федоров ЕС, Каледа МИ. Генно-инженерные биологические препараты при основных моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Опыт применения в ревматологической практике. Современная ревматология. 2021;15(4):24–30. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-24-30

Biological disease-modifying antirheumatic drugs in the main monogenic autoinflammatory diseases treatment. Experience of application in rheumatological practice

Salugina S.O., Fedorov E.S., Kaleda M.I.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to assess the frequency of prescription, efficacy and tolerability of biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) therapy in patients with major monogenic autoinflammatory diseases (mAID) according to the Federal Rheumatology Center clinical practice.

Patients and methods. From 2008 to 2020 years, 158 patients with mAID were included in the study, 53 of whom were prescribed bDMARDs: 12 patients had Familial Mediterranean Fever (FMF); 26 — Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS), including 21 patients with Muckle-Wells Syndrome (MWS) and 5 — with Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular / Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (CINCA/NOMID), 12 patients had Tumor necrosis factor (TNF) receptor-Associated Periodic Fever Syndrome (TRAPS) and 3 — Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome (HIDS/MKD). Among all these patients 25 were male and 28 female, aged 1.5 to 44 years, 45 were children (under 18) and 8 adults. Interleukin 1 inhibitors (iIL1) were prescribed in accordance with the following scheme: canakinumab — subcutaneously 2–5 mg/kg or 150 mg per injection, every 4–8 weeks; anakinra — subcutaneously 1–5 mg/kg or 100 mg/day, daily. Etanercept (ETC) was injected subcutaneously 0.4–0.8 mg/kg 1–2 times a week, and adalimumab (ADA) was injected subcutaneously 20–40 mg once every 2 weeks. Tocilizumab (TCZ) was administered intravenously, 8–12 mg/kg once every 2–4 weeks. The duration of the disease at the time of treatment initiation ranged from 1 to 44 years. The duration of bDMARDs therapy in patients with mAID ranged from 1 month to 12 years.

Results and discussion. From 158 patients with mAID, in 53 (33.5%) bDMARDs were administered. They were used more often in patients with CAPS (56.6%), and less often — in TRAPS (26.4%), FMF (28.3%) and HIDS/MKD (5.7%). iIL1 were the most frequently prescribed bDMARDs (90.6%): canakinumab (in 38 patients) and anakinra (in 10), they were mainly used in patients with CAPS, in 2/3 of patients with TRAPS, HIDS/MKD and colchicine-resistant FMF. During the first days of iIL1 treatment, all patients with mAID showed a statistically significant clinical improvement: normalization of general condition, emotional recovery, relief of fever, disappearance of rash, decrease in the severity of lymphadenopathy and hepatosplenomegaly, relief or significant positive dynamics of eye symptoms, subjective improvement in hearing and audiogram (with dynamic control in patients with CAPS), decrease in the level of acute phase markers (in all cases). In 7 patients with CAPS, who received anakinra, after a positive response was achieved, switching to canakinumab was performed, which maintained the full effectiveness of therapy. TCZ (in 7 patients) and inhibitors of tumor necrosis factor α (iTNF α) — ADA (in 3) and ETC (in 4), — were used less frequently. iTNF α were more often prescribed to FMF patients with a complete response to treatment. Tolerability of bDMARD therapy was satisfactory in all patients.

Conclusion. Currently, iIL1 are the first line of therapy among biological agents for mAID, especially in patients with CAPS. If they are ineffective or intolerant in certain situations, alternative bDMARDs (iTNF α and IL6 inhibitors) can also be used, but this issue needs further study.

Key words: autoinflammatory diseases; FMF; CAPS; TRAPS; HIDS/MKD; biological therapy; Interleukin 1 inhibitors.

Contact: Svetlana Olegovna Salugina; pafon1@yandex.ru

For reference: Salugina SO, Fedorov ES, Kaleda MI. Biological disease-modifying antirheumatic drugs in the main monogenic autoinflammatory diseases treatment. Experience of application in rheumatological practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):24–30. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-24-30

В основе аутовоспалительных заболеваний (ABЗ) лежит системное асептическое воспаление, связанное с активацией врожденного иммунитета. Генетический дефект запускает процесс ускоренного (неадекватно реальным потребностям защиты макроорганизма) формирования супрамолекулярного белкового комплекса (инфламмосомы), приводит к избыточной продукции интерлейкина (ИЛ) 1 β [1, 2]. ИЛ1 β относится к семейству провоспалительных цитокинов и играет ключевую роль в развитии системного воспалительного процесса [3, 4]. Данные патогенетические механизмы и клинико-лабораторные проявления характерны преимущественно для отдельных заболеваний из большой группы моногенных ABЗ (mABЗ) — инфламмосомопатий, к которым относятся семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever, FMF), криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS), периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли — ФНО (Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Fever Syndrome, TRAPS), гипер-IgD-синдром / мевалонаткиназы (Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome, HIDS/MKD).

Подходы к лечению mABЗ в последнее десятилетие претерпели существенные изменения. Прорывом в терапии таких пациентов стало применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в частности ингибиторов ИЛ1 (и ИЛ1 β), что было продиктовано патогенетическими механизмами болезней, в основе развития которых лежит избыточная продукция одного из мощных провоспалительных цитокинов — ИЛ1 β [5–16].

Несмотря на уже накопленный мировой опыт терапии ABЗ, многие ее аспекты, особенно применение ГИБП, не

стандартизированы и требуют дальнейшего изучения. В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» также проводится лечение ГИБП пациентов с mABЗ (CAPS, TRAPS, FMF, HIDS).

Цель исследования — оценить частоту назначения, эффективность и переносимость терапии ГИБП у пациентов с основными mABЗ по данным федерального ревматологического центра.

Пациенты и методы. С 2008 по 2020 г. в исследование было включено 158 пациентов с mABЗ, среди которых 53 были назначены ГИБП: 12 — с FMF, 26 — с CAPS (21 — с MWS и 5 — с CINCA/NOMID), 12 — с TRAPS и 3 — с HIDS. Характеристика больных представлена в табл. 1. Среди больных было 25 пациентов мужского и 28 женского пола в возрасте от 1,5 до 44 лет, 45 детей (до 18 лет) и 8 взрослых. Использовали следующую схему терапии и ИЛ1: канакинумаб вводили подкожно в дозе 2–5 мг/кг, или 150 мг на введение, каждые 4 или 8 нед, анакинру — подкожно 1–5 мг/кг, или 100 мг/сут, ежедневно. Этанерцепт (ЭТЦ) вводили подкожно в дозе 0,4–0,8 мг/кг 1–2 раза в неделю, адалимумаб (АДА) — подкожно 20–40 мг 1 раз в 2 нед. Тоцилизумаб (ТЦЗ) назначали внутривенно в дозе 8–12 мг/кг 1 раз в 2–4 нед. Длительность заболевания на момент начала лечения варьировалась от 1 года до 44 лет. Продолжительность терапии ГИБП у больных с ABЗ составила от 1 мес до 12 лет.

Результаты. Из 158 пациентов с mABЗ 53 (33,5%) получали лечение ГИБП. До их назначения у большинства больных имелись воспалительные проявления (табл. 2), среди которых преобладали лихорадка и кожные высыпания, системные симптомы (артралгии или артриты — у 79,2%). Поражение органов зрения выявлено почти у половины больных в виде конъюнктивита и/или увеита, кератопатии (преиму-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика пациентов с mAB3, получающих ГИБП
Table 1. Characteristics of patients with mAB3, who received bDMARDs

Показатель	FMF	CAPS	Диагноз TRAPS	HIDS/MKD	Всего
Число больных, n (%)	12 (22,6)	26 (49,1)	12 (22,6)	3 (5,7)	53 (33,5)
Пол, мужской/женский, n (%)	7/5	12/14	6/6	0/3	25/28
Возраст, годы	4,5–38	1,5–44	4,5–21	4–17	—
Длительность заболевания	1 мес – 15,5 года	1,5–44 года	3 мес – 21 год	3,5–15,5 года	—
ЭТЦ*, n (%)	3 (25,0)	—	1 (8,3)	—	4 (7,5)
АДА*, n (%)	2 (16,7)	—	1 (8,3)	—	3 (5,7)
ТЦЗ*, n (%)	1 (8,3)	2 (7,7)	3 (25,0)	1 (33,3)	7 (13,2)
Канакинумаб, n (%)	8 (66,7)	20 (76,9)	9 (75,0)	1 (33,3)	38 (71,7)
Анакинра [#] , n (%)	1 (8,3)	8 (30,8)	—	1 (33,3)	10 (18,9)

*Показания FMF, CAPS, TRAPS, HIDS/MKD не зарегистрированы в Российской Федерации. [#]В Российской Федерации зарегистрировано только показание CAPS.

*Indications for FMF, CAPS, TRAPS, HIDS/MKD are not registered in the Russian Federation. [#]In the Russian Federation, only indication for CAPS is registered.

шественно при CAPS и TRAPS — 76,9 и 33,3% пациентов соответственно). Гастроинтестинальные симптомы (боль в животе, тошнота, рвота) имелись у половины пациентов, в основном с FMF и TRAPS. Не так часто (20,8%) обнаруживались нарушения слуха в виде нейросенсорной тугоухости (у 38,5% больных CAPS). Встречались также более редкие симптомы: афтозные элементы в ротовой полости, лимфаденопатия, проявления со стороны ЦНС, сердечно-легочной системы (СЛС) и другие органные нарушения.

До начала терапии ГИБП большинство пациентов получали симптоматическое лечение или традиционную противоревматическую терапию (табл. 3). Половина больных нуждалась в назначении глюкокортикоидов — ГК (чаще с это были пациенты с CAPS и TRAPS), около 1/3 при-

нимали колхицин (практически все больные FMF). Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) использовались у 69,8% пациентов: у 22,6% — метотрексат (МТ), реже — другие противоревматические препараты (гидроксихлорохин, циклоспорин А, азатиоприн, циклофосфан, сульфасалазин). Если эффективность этих препаратов была недостаточной или отсутствовала, назначали биологическую терапию.

Среди биологических препаратов наиболее часто применяли иИЛ1 (90,6%): канакинумаб (у 38 пациентов) и анакинру (у 10). Эти два препарата получали большинство пациентов с CAPS, 2/3 — с TRAPS и колхицинрезистентной FMF (см. табл. 1, рис. 1 и 2). У 7 пациентов с CAPS, леченных анакинрой, после достижения положительного ответа

Таблица 2. Клинические проявления у пациентов с mAB3 до назначения ГИБП, n (%)
Table 2. Clinical manifestations in patients with mAB3 before bDMARDs administration, n (%)

Признак	FMF (n=12)	CAPS (n=26)	Диагноз TRAPS (n=12)	HIDS (n=3)	Всего (n=53)
Лихорадка	12 (100)	25 (96,2)	12 (100)	3 (100)	52 (98,1)
Поражение кожи	8 (66,7)	26 (100)	11 (91,7)	1 (33,3)	46 (86,8)
Стоматит	4 (33,3)	9 (34,6)	1 (8,3)	1 (33,3)	15 (28,3)
Афты гениталий	0	3 (11,5)	0	0	3 (5,7)
Поражение ЖКТ	11 (91,7)	6 (23,1)	10 (83,3)	1 (33,3)	28 (52,8)
Поражение СЛС	7 (58,3)	1 (3,8)	3 (25)	0	11 (20,8)
Поражение ЦНС	1 (8,3)	8 (30,8)	4 (33,3)	1 (33,3)	14 (26,4)
Артриты/артралгии	11 (91,7)	20 (76,9)	10 (83,3)	1 (33,3)	42 (79,2)
Лимфаденопатия	0	10 (38,5)	5 (41,7)	2 (66,7)	17 (32,1)
Поражение глаз	1 (8,3)	20 (76,9)	4 (33,3)	0	25 (47,2)
Нарушение слуха	0	10 (38,5)	1 (8,3)	0	11 (20,8)

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Таблица 3. Терапия, которую получали пациенты с МАВЗ до назначения ГИБП, n (%)

Table 3. Therapy of patients with mAID before bDMARDs administration, n (%)

Препарат	FMF (n=12)	CAPS (n=26)	Диагноз TRAPS (n=12)	HIDS (n=3)	Всего (n=53)
ГК	4 (33,3)	13 (50)	9 (75)	—	26 (49,1)
МТ	3 (25)	5 (19,2)	3 (25)	1 (33,3)	12 (22,6)
Гидроксихлорохин	—	2 (7,7)	1 (8,3)	—	3 (5,7)
Циклоспорин	1 (8,3)	1 (3,8)	1 (8,3)	1 (33,3)	4 (7,5)
Колхицин*	12 (100)	1 (3,8)	3 (25)	—	16 (30,2)
Циклофосфан	—	—	1 (8,3)	—	1 (1,9)
Сульфасалазин	1 (8,3)	—	—	—	1 (1,9)

*В Российской Федерации зарегистрировано только показание FMF.

*Only indication for FMF is registered in the Russian Federation.

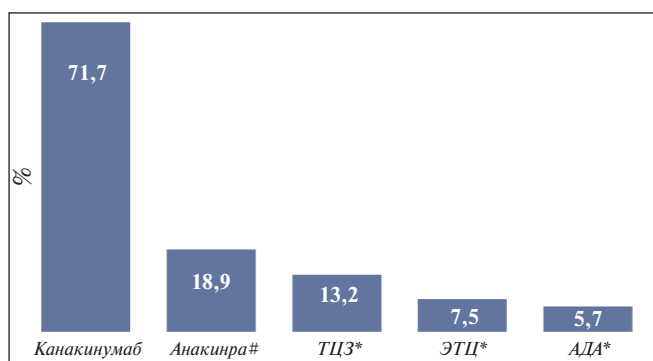


Рис. 1. Частота применения различных ГИБП у пациентов с МАВЗ. Здесь и на рис. 2: # — в Российской Федерации зарегистрировано только показание CAPS; * — показания FMF, CAPS, TRAPS, HIDS/MKD не зарегистрированы в Российской Федерации

Fig. 1. Frequency of use of various bDMARDs in patients with mAID. Here and in Fig. 2: # — only indication for CAPS is registered in the Russian Federation; * — indications for FMF, CAPS, TRAPS, HIDS/MKD are not registered in the Russian Federation

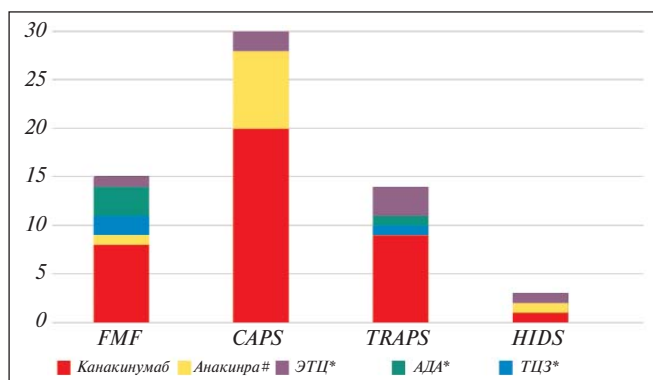


Рис. 2. Спектр и частота использования ГИБП у пациентов с основными МАВЗ

Fig. 2. Spectrum and frequency of bDMARDs usage in patients with major mAID

проведено переключение на канакинумаб с сохранением полной эффективности. Реже использовались ТЦЗ: у 7

(13,2%) больных и ингибиторы ФНО α — иФНО α : АДА — у 3 (5,7%) и ЭТЦ — у 4 (7,5%), которые в большинстве случаев назначали при FMF.

На фоне лечения иИЛ у всех пациентов с МАВЗ уже в первые несколько дней отмечено статистически значимое клиническое улучшение: нормализация самочувствия, эмоциональный подъем, купирование лихорадки, исчезновение сыпи (рис. 3), уменьшение выраженности лимфаденопатии и гепатоспленомегалии, купирование или значительная положительная динамика глазных симптомов (рис. 4), субъективное улучшение слуха и аудиограммы (при динамическом контроле у пациентов с CAPS), снижение уровня острофазовых маркеров во всех случаях.

У тяжелого больного CINCA/NOMID (длительность заболевания на момент диагностики — 17 лет, значительное отставание в росте, физическом и психическом развитии) на фоне 5-летней терапии отмечены полное купирование воспалительных проявлений, увеличение роста на 14 см, появление и формирование отсутствовавших вторичных половых признаков, улучшение когнитивных функций, социальной адаптации.

У всех пациентов удалось полностью отменить ГК, что привело к исчезновению проявлений медикаментозного синдрома Иценко—Кушинга. Эффект терапии сохранился у всех пациентов. Исключением явились пациентка с TRAPS (пропущена очередная инъекция препарата) и упомянутый выше пациент с тяжелым CAPS (CINCA/NOMID), у которых впоследствии возникли рецидивы заболевания. У пациента с тяжелым CAPS интервал между введениями канакинумаба был сокращен с 8 до 4 нед. У обоих пациентов наблюдалось полное восстановление эффективности терапии.

В целом переносимость терапии была хорошей. У 2 пациентов с МАВЗ регистрировались нежелательные явления (НЯ). 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 грибковая инфекция. На фоне антигрибковой терапии зафиксировано улучшение, временно приостановленное лечение канакинумабом было продолжено. У больного TRAPS на фоне первых трех инъекций канакинумаба отмечался рецидивирующий фурункулез, расцененный как НЯ терапии этим препаратом. Проведено стандартное лечение фурункулеза, который в



Рис. 3. Кожные высыпания у пациентки с CAPS до (а–г) и на фоне терапии иИЛ1 (д–ж)
Fig. 3. Skin rashes in a patient with CAPS before (a–г) and during iIL1 therapy (д–ж)

дальнейшем не рецидивировал. У 1 пациента с MWS через 1,5 года лечения, после контакта с больным туберкулезом и положительного диаскинста, ГИБП отменен, назначена профилактическая противотуберкулезная терапия с последующим возобновлением лечения иИЛ1. Других НЯ не выявлено. Все остальные пациенты продолжают прием канакинумаба до настоящего времени. Максимальная длительность лечения составляет 12 лет.

Мы также наблюдали пациентов, которые перенесли COVID-19, у них отмечалось нетяжелое течение инфекции на фоне применения иИЛ1, не потребовалось отмены или изменения режима введения препарата

Терапию иФНОα назначали пациентам с АВЗ значительно реже (5,7–7,5% случаев), преимущественно при FMF, ассоциированной с хроническим течением артрита, что согласуется с данными литературы [6, 8, 9], а ТЦЗ (13,2%) использовали при CAPS и TRAPS, во всех случаях наблюдалась хорошая эффективность (см. табл. 1). Переносимость ГИБП также была удовлетворительной у всех пациентов, не отмечено развития НЯ и серьезных нежелательных явлений (СНЯ). Однако делать какие-либо выво-



Рис. 4. Глазные проявления (конъюнктивит) у пациентки с CAPS до (а, б) и на фоне терапии иИЛ1 (в)
Fig. 4. Ocular manifestations (conjunctivitis) in a patient with CAPS before (a, б) and during iIL1 therapy (в)

ды об эффективности и переносимости иФНОα и иИЛ6 при МАВЗ преждевременно из-за малого числа пациентов и отсутствия данных рандомизированных клинических исследований.

Обсуждение. Высокий воспалительный статус при АВЗ, наличие проявлений со стороны разных органов и систем, а также формирование серьезных осложнений, таких как амилоидоз и другие органые нарушения, являются поводом для назначения активной противовоспалительной терапии.

Появление в последние десятилетия ГИБП привело к большому прогрессу в лечении АВЗ, позволило изменить течение заболевания, улучшить прогноз и качество жизни пациентов. В нашем исследовании лидирующие позиции заняли иИЛ1, которые с успехом применялись у подавляющего большинства пациентов с МАВЗ. Особенно высокая эффективность такой терапии отмечена при CAPS и TRAPS, что согласуется с данными А. Soriano и соавт. [12] и J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт. [13]. Обобщенный отечественный опыт использования у пациентов с МАВЗ иИЛ1, прежде всего канакинумаба, свидетельствует о его хорошей эффективности и переносимости. Сведения о применении биологической терапии при FMF, HIDS и TRAPS ограничены, однако очевидна высокая эффективность и безопасность иИЛ1 и у этой группы пациентов. Наш опыт применения иИЛ1 при FMF и HIDS/MKD пока не такой большой как, например, при CAPS. Это свидетельствует, с одной стороны, о меньшей потребности в их назначении при FMF, поскольку у большинства таких пациентов наиболее эффективным препаратом является колхицин. С другой стороны, редкая встречаемость HIDS/MKD в практике ревматолога и относительно благоприятный прогноз этого заболевания не позволяют оценить истинную эффективность иИЛ1. Однако имеются серии рос-

сийских наблюдений, демонстрирующие весьма успешное их использование у этой категории больных [17].

При лечении иИЛ1 нами не отмечено СНЯ, а имевшиеся НЯ не приводили к полной отмене препаратов.

В настоящее время опыт использования других ГИБП (иФНОα и иИЛ6) у пациентов с периодическими лихорадочными синдромами пока невелик и требует дальнейших исследований. В нашей когорте иФНОα и иИЛ6 получали примерно 10% больных, которые первоначально лечились с диагнозом «системный ювенильный артрит» по принятым схемам, и только в процессе дальнейшего наблюдения, после выявления генетической мутации в соответствующих генах, диагноз у них был изменен. Тем не менее, ввиду положительного ответа, терапию у этих пациентов не меняли. По нашему мнению, эти препараты могут быть использованы в качестве терапии резерва. Мы не назначали ЭТЦ при TRAPS, поскольку имеется зарегистрированный для этой патологии альтернативный препарат — канакинумаб.

Как следует из полученных нами результатов, основанных на опыте реальной клинической практики, патогенетическая терапия была назначена только трети больных с МАВЗ, что отражает персонализированный подход к их курации. Необходимость лечения у таких пациентов обусловлена тяжестью течения болезни и развитием осложнений, нередко связанных с типом и пенетрантностью мутации. Для большинства пациентов с МАВЗ терапия, в частности иИЛ1, является безальтернативной, пожизненной. Проблема обеспечения пациентов этими высокоэффективными, но дорогостоящими препаратами после инициации терапии в федеральном центре требует более пристального внимания государства.

Заключение. Таким образом, на основании серии проведенных ранее исследований и опыта лечения нашей когорты пациентов можно сделать вывод, что в настоящее время иИЛ1 являются препаратами первой линии терапии МАВЗ среди ГИБП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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 Dec;124(6):1141-9; quiz 1150-1. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.016.
- Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multifactorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2013 Oct 31;4:351. doi: 10.3389/fimmu.2013.00351.
- Ильина АЕ, Станислав МЛ, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Интерлейкин -1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень. Научно-практическая ревматология. 2011;(3):62-71. [Il'ina AE, Stanislav ML, Denisov LN, Nasonov EL. Interleukin -1 as an inflammatory mediator and therapeutic target. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011;(3):62-71. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77. [Nasonov EL, Eliseev MS. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016; 54(1):60-77. (In Russ.)].
- Hansman S, Lainka E, Horneff G, et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020 Feb 17; 18(1):17. doi: 10.1186/s12969-020-0409-3.
- Ozen S, Kuemmerle-Deschner JB, Cimaz R, et al. International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Apr;69(4):578-86. doi: 10.1002/acr.23120. Epub 2017 Mar 3..
- Gattorno M, Obici L, Meini A, et al. Efficacy and safety of Canakinumab in patients with TNF receptor associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2012 Jan; 64(1):321-2; author reply 322-3. doi: 10.1002/art.33397.
- Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546. Epub 2015 Jun 24.
- Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013 May; 72(5):678-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268. Epub 2012 Jun 29.
- Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of auto-inflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1908-19. doi: 10.1056/NEJMoa1706314.
- Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):644-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690. Epub 2016 Jan 22.
- Soriano A, Soriano M, Espinosa G, et al. Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide. *Front Immunol*. 2020 Jun 3;11:865. doi: 10.3389/fimmu.2020.00865. eCollection 2020.
- Kuemmerle-Deschner JB, Hofer F, Endres T, et al. Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):689-96. doi: 10.1093/rheumatology/kev416. Epub 2015 Dec 14.
- Walker UA, Tilson HH, Hawkins PN, et al. Long-term safety and effectiveness of canakinumab therapy in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: results from the β-Confident Registry. *RMD Open*. 2021 May;7(2):e001663. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001663.
- Kuemmerle-Deschner J, Gautam R, George A, et al. Systematic literature review of efficacy/effectiveness and safety of current therapies for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome, hyperimmunoglobulin D syndrome and tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *RMD Open*. 2020 Jul;6(2):e001227. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001227.
- De Benedetti F, Frenkel J, Calvo I, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever, hyperimmunoglobulin D syndrome/mevalonate kinase deficiency and TNF receptor-associated periodic syndrome: 40 week results from the pivotal phase 3 umbrella cluster trial. *Arthritis Rheum* 2016; 68:4369-71.
- Козлова АЛ, Варламова ТВ, Зимин СБ и др. Опыт ведения больных с гипер-IgD-синдромом (синдромом дефицита мевалонаткиназы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016;15(1):46–53. [Kozlova AL, Varlamova TV, Zimin SB, et al. Experience in the management of patients with hyper-IgD syndrome (mevalonate kinase deficiency syndrome). *Voprosy gematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2016; 15(1):46–53. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.06.2021/19.07.2021/21.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Салугина С.О. <https://orcid.org/0000-0003-3689-431X>
Федоров Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2282-1745>
Каледа М.И. <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>