

Генно-инженерные биологические препараты в лечении основных моногенных аутовоспалительных заболеваний: обзор литературы и клиническое наблюдение

Салугина С.О., Федоров Е.С.

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

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) представляют собой гетерогенную группу редких генетически обусловленных состояний, основными проявлениями которых являются эпизоды лихорадки в сочетании с другими признаками системного воспаления: кожными высыпаниями, мышечно-скелетными и неврологическими нарушениями, поражением органов зрения, слуха и др., а также острофазовыми маркерами и отсутствием аутоантител. Применение биологической терапии, особенно ингибиторов интерлейкина 1 (иИЛ1), при наиболее распространенных моногенных АВЗ — мАВЗ (FMF, TRAPS, HIDS/MKD, CAPS) показало ее высокую эффективность и привело к значительному прогрессу в курации таких пациентов. В настоящее время иИЛ1 являются препаратами первой линии терапии мАВЗ, прежде всего CAPS. В случае их неэффективности или непереносимости в определенных ситуациях также могут использоваться другие генно-инженерные биологические препараты — ингибиторы фактора некроза опухоли α и иИЛ6, однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

В статье описана пациентка с мАВЗ, у которой диагноз был установлен с опозданием более чем на 40 лет, назначение таргетной терапии даже на поздних сроках болезни привело к значительному улучшению многих симптомов и качества жизни.

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

Контакты: Светлана Олеговна Салугина; pafon1@yandex.ru

Для ссылки: Салугина СО, Федоров ЕС. Генно-инженерные биологические препараты в лечении основных моногенных аутовоспалительных заболеваний: обзор литературы и клиническое наблюдение. 2021;15(6):95–100. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-95-100

Biologic disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of major monogenic autoinflammatory diseases: literature review and clinical observation

Salugina S.O., Fedorov E.S.

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

Autoinflammatory diseases (AIDs) are a heterogeneous group of rare genetically determined conditions, the main manifestations of which are episodes of fever in combination with other signs of systemic inflammation: skin rashes, musculoskeletal and neurological disorders, damage to the organs of vision, hearing, etc., as well as acute phase markers and the absence of autoantibodies. The use of biological therapy, especially inhibitors of interleukin 1 (iIL1), in most common monogenic AIDs (mAID) — FMF, TRAPS, HIDS/MKD, CAPS — has shown its high efficiency and led to significant progress in the treatment of these patients. Currently, iIL1 are the first-line drugs for mAIDs therapy, primarily CAPS. In the case of their ineffectiveness or intolerance in certain situations, other biologic disease-modifying antirheumatic drugs can also be used — inhibitors of tumor necrosis factor α and iIL6, but this issue needs further investigation.

The article describes a patient with mAID, in whom the diagnosis was made more than 40 years after the onset; administration of targeted therapy even in the late stages of the disease led to a significant improvement in many symptoms and quality of life.

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. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of major monogenic autoinflammatory diseases: literature review and clinical observation. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):95–100. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-95-100

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) — гетерогенная группа редких генетически обусловленных состояний, основными признаками которых являются эпизоды лихорадки в сочетании с другими проявлениями системного воспаления: кожными высыпаниями, мышечно-скелетными и неврологическими нарушениями, поражением органов зре-

ния и слуха и другими клиническими симптомами, нередко имитирующими ревматическую патологию. Обязательными признаками данных состояний — наличие маркеров острофазового воспалительного ответа (повышение СОЭ, уровня СРБ, сывороточного белка амилоида А и др.), отсутствие аутоиммунных, инфекционных и других провоцирующих фа-

ктеров, а также аутоантител и специфических аутореактивных клеток, по крайней мере в дебюте заболевания [1–5]. Среди АВЗ выделяют болезни как наследственной моногенной природы (мАВЗ), так и с полигенным характером наследования предрасположенности.

Впервые об АВЗ стало известно около 20 лет назад. Сегодня предметом тщательного изучения, разработки рекомендаций по диагностике, ведению, таргетной терапии являются четыре основных мАВЗ, или моногенные периодические лихорадки: семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever, FMF), или периодическая болезнь; периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли – ФНО (Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Fever Syndrome, TRAPS); гипер-IgD-синдром/дефицит мевалонаткиназы (Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome/Mevalonate Kinase Deficiency, HIDS/MKD); криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Stuorugrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) [2–11].

АВЗ – хроническое состояние, существенно ухудшающее качество жизни больного вследствие развития амилоидоза, органических нарушений, влияющих на физическую составляющую здоровья, фертильность и деторождение, семейную и профессиональную жизнь. К тому же само наличие редкого заболевания неизбежно связано с социальными и психологическими проблемами. Чрезвычайно сложным вопросом является физический и психологический переход пациента под наблюдение «взрослых» специалистов, которые не всегда в полном объеме владеют информацией об этих редких состояниях, поэтому больные с АВЗ длительно продолжают наблюдаться педиатрами.

Основными целями терапии мАВЗ являются контроль или подавление воспаления, предупреждение развития ос-

ложнений и органических повреждений, улучшение качества жизни больных, страдающих от хронического воспалительного процесса. До начала применения в ревматологии генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) ведение пациентов с мАВЗ представляло большие сложности. Использование различных симптоматических средств, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антигистаминных и антибактериальных средств, оказалось неэффективным. Назначение глюкокортикоидов (ГК) приводит к улучшению, однако полного ответа не отмечается, при их отмене или снижении дозы возникают рецидивы, а при длительном приеме – хорошо известные осложнения такой терапии. Единственным действительно значимым показанием для применения ГК является фебрильная миалгия при FMF. Синтетические базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, сульфасалазин, циклоспорин А и др.) также не дают желаемого результата [12–16].

Учитывая патогенез основных мАВЗ и центральную роль в развитии процесса аутовоспаления ведущего провоспалительного цитокина – интерлейкина (ИЛ) 1 β , ингибиторы ИЛ1 (иИЛ1) стали одними из первых эффективных препаратов для лечения мАВЗ. Начиная с 2009 г. в нескольких многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых и пилотных исследованиях, в том числе в рутинной клинической практике, с высокой степенью доказательности были продемонстрированы эффективность и хорошая переносимость иИЛ1 канакинумаба при CAPS [17–27]. В Российской Федерации этот препарат был зарегистрирован по показанию CAPS в 2013 г. (см. таблицу).

Хотя в мире давно и активно используется другой иИЛ1 – анакинра, – в нашей стране он зарегистрирован лишь в феврале 2021 г. для пациентов с CAPS в возрасте от 8 мес и старше с массой тела от 10 кг в дозе 1–2 мг/кг в сутки.

Применение иИЛ1 канакинумаба у пациентов с мАВЗ The use of iIL1 canakinumab in patients with mAIDs

Параметр	FDA	EMA	Российская Федерация
Показание	CAPS (FCAS, MWS)	CAPS (FCAS, MWS, CINCA/NOMID)	CAPS (FCAS, MWS, CINCA/NOMID)
Дата регистрации	17.06.2009	11.2009	05.03.2013
Возраст/масса тела	≥4 года/от 15 кг	≥2 года/от 7,5 кг	≥2 года/от 7,5 кг
Доза	2–3 мг/кг, до 150 мг (макс.)	2–8 мг/кг, до 600 мг (макс.)	2–8 мг/кг, до 300 мг (макс.)
Частота и путь введения	Каждые 8 нед, подкожно	Каждые 8 нед, подкожно	Каждые 8 нед, подкожно
Показание	HIDS/TRAPS/FMF	HIDS/TRAPS/FMF	HIDS/TRAPS/FMF
Дата регистрации	23.09.2016	02.03.2017	17.11.2016
Возраст/масса тела	Дети и взрослые	Дети и взрослые	Дети и взрослые
Доза	≤40 кг – 2 мг/кг >40 кг – 150 мг До 300 мг (макс.)	≤40 кг – 2 мг/кг >40 кг – 150 мг До 300 мг (макс.)	≤40 кг – 2 мг/кг >40 кг – 150 мг До 300 мг (макс.)
Частота и путь введения	Каждые 4 нед, подкожно	Каждые 4 нед, подкожно	Каждые 4 нед, подкожно

Примечание. FDA (Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов; EMA (European Medicines Agency) – Европейское агентство лекарственных средств; FCAS (Familial cold autoinflammatory syndrome) – семейный холодовой аутовоспалительный синдром; MWS (Muckle–Wells syndrome) – синдром Макла–Уэллса, аутовоспалительное заболевание, относящееся к группе криопирин-ассоциированных периодических синдромов; CINCA/NOMID (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) – младенческое мультисистемное воспалительное заболевание.

В ряде открытых нерандомизированных проспективных исследований, опубликованных с 2006 г., показаны быстрое наступление эффекта и безопасность применения этого препарата у больных CAPS [16, 28–32]. Имеются сведения об использовании канакинумаба и анакинры не только при CAPS, но и при других МАВЗ. В 2013 г. были опубликованы данные о 30 пациентах с колхицин-резистентной FMF (крFMF), получавших анакинру, и 4 пациентах, леченных канакинумабом [16]. В 2015 г. число описанных случаев увеличилось до 64 и 40 соответственно. Во всех публикациях отмечен хороший клинический и лабораторный ответ. Полного ответа без рецидивов и приступов достигли 76,5% больных группы анакинры и 67,5% группы канакинумаба [16, 33–35]. Кроме того, было показано, что у пациентов с АА-амилоидозом при использовании обоих препаратов наблюдалось уменьшение протеинурии [16]. У пациентов с TRAPS отмечены высокая эффективность и ИЛ1 и его пресходство над этанерцептом (ЭТЦ), который они получали ранее. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) CLUSTER оценивались эффективность и безопасность канакинумаба при основных МАВЗ – TRAPS, HIDS и крFMF. Его важным итогом стала регистрация канакинумаба при этих заболеваниях в мире и в ноябре 2016 г. в Российской Федерации (см. таблицу) [14–16].

Еще один иИЛ1 – рилонацепт – не зарегистрирован в России, однако в других странах он используется наряду с анакинрой при лечении МАВЗ [16, 36].

В систематическом обзоре, посвященном применению ГИБП при МАВЗ с 2000 по 2017 гг., проанализированы результаты 72 исследований, как многоцентровых РКИ, так и пилотных [37]. Более половины работ были опубликованы в последние 5 лет, 38 из них проведены в европейских странах и 9 – в США. В целом в исследования были включены и дети (минимальный возраст – 44 дня), и взрослые пациенты (максимальный возраст – 80 лет) [36–38]. Длительность наблюдательных исследований была различной: от 4 мес до 5 лет. Учитывался полный или частичный ответ на терапию. Канакинумаб и анакинра чаще назначались при CAPS и HIDS/MKD, в то время как ЭТЦ наряду с канакинумабом и анакинрой – при TRAPS [37, 39]. При применении ЭТЦ у пациентов с CAPS (CINCA/NOMID) получен плохой ответ [37], а об эффективности тоцилизумаба (ТЦЗ) у ряда таких больных имеются противоречивые сведения [16, 37]. При HIDS/MKD предпочтение отдавалось короткодействующим иИЛ1 (анакинра), хотя, по данным РКИ, канакинумаб также был высокоэффективным [14, 37, 40]. J. Kuemmerle-Deschneг и соавт. [37] при 5-летнем наблюдении зарегистрировали полный ответ на канакинумаб у всех больных. При оценке безопасности лечения в проведенных исследованиях показана хорошая переносимость канакинумаба, в то же время у части пациентов развивались местные кожные реакции на введение анакинры и ЭТЦ.

Ряд исследований был посвящен переключению между иИЛ1, в основном при CAPS (11 случаев) и HIDS/MKD (3), с анакинры на канакинумаб (9) и наоборот (3) [37, 41, 42]. Наиболее распространенными причинами смены анакинры на канакинумаб являлись недостаточная эффективность, сложности проведения частых, ежедневных инъекций, кожные реакции в месте введения, а также личные предпочтения пациентов. Причинами обратного переключения (с ка-

накинумаба на анакинру) чаще всего были неадекватный ответ на лечение, развитие нежелательных явлений, а также беременность, при которой предпочтителен прием анакинры как короткодействующего препарата [37, 43]. Сведений, касающихся использования ТЦЗ, инфликсимаба (ИНФ) и адалимумаба (АДА) при МАВЗ, в литературе недостаточно, поскольку при данных состояниях эти препараты широко не применяются и официально не зарегистрированы. Эффективность ТЦЗ показана у единичных больных FMF, TRAPS и HIDS/MKD при неэффективности иИЛ1 и других препаратов [16]. По некоторым данным, у 64–75% больных с амилоидозом, ассоциированным с FMF, терапия ТЦЗ позволяла успешно контролировать активность заболевания и уменьшать протеинурию, однако после прекращения лечения протеинурия нарастала, а при его возобновлении вновь снижалась. Терапия иИЛ6 оказалась эффективной и у некоторых пациентов с TRAPS и HIDS, резистентных к иИЛ1 и ингибиторам ФНО α (иФНО α), в отличие от больных CAPS, у которых получен отрицательный результат [16]. У больных FMF, особенно при сочетании с хроническими суставными проявлениями, с успехом применялись иФНО α (ЭТЦ, АДА, ИНФ), что позволило включить их в современные рекомендации по ведению пациентов с FMF [8, 15, 16, 44–46]. По данным регистра Eurofever, полный или частичный ответ на терапию ЭТЦ был получен у 7 из 9 пациентов, на терапию ИНФ – полный ответ у 7, частичный у 8, на терапию АДА – полный ответ у 3, частичный у 2; при использовании ЭТЦ (n=121) лучшие результаты достигнуты у больных TRAPS: у 88% эффективность была удовлетворительной, в том числе у 26% зафиксирован полный ответ, при этом атаки либо не возникали, либо снижалась их интенсивность, однако со временем развивалась вторичная неэффективность [12, 13, 16]. Применение других иФНО α (ИНФ и АДА) при TRAPS ассоциировалось с появлением пародоксальных реакций, отсутствием эффекта или ухудшением [12, 13].

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 43 лет, впервые обратилась в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в мае 2015 г. Анамнез заболевания: больна с рождения. Заболевание дебютировало с кожных макулоэритематозных и уртикарных высыпаний, которые в дальнейшем носили практически постоянный характер, подъема температуры до 38,0 °С с ознобом. В 5 лет возникли боль и припухание в одном из коленных суставов с ограничением движений в нем. Симптомы прошли самостоятельно в течение 1 нед. В последующем периодически беспокоили рецидивы боли и припухания в обоих лучезапястных, локтевых и коленных суставах, мелких суставах кистей и стоп, которые с 13 лет стали еженедельными. В 5–6 лет появилось покраснение глаз с резким усилением симптоматики с 13 лет. Практически в это же время (с 6 лет) – рецидивирующий афтозный стоматит, рецидивирующая боль в животе (с 6–7 лет). В младшем школьном возрасте наблюдалось увеличение шейных лимфатических узлов. С 17 лет в анализах крови определялся лейкоцитоз до 27·10⁹/л, по поводу которого обследовалась у гематолога (выполнена стерильная пункция, гематоонкологическая патология исключена). С 21 года – конъюнктивит, сначала его симптомы возникали 1 раз в 2 нед, к 40 годам – постоянно. С 36 лет – ежедневная боль в окологубочной области. Постоянное повышение острофазовых маркеров: СОЭ – до 35 мм/ч, СРБ – до 18 мг/л. В 39 лет – эпи-



Рис. 1. Кожные проявления MWS у пациентки С. до (а, б) и на фоне (в, г) терапии иИЛ1

Fig. 1. Cutaneous manifestations of MWS in patient S. before (a, b) and during (c, d) iIL1 therapy



Рис. 2. Офтальмологические проявления MWS у пациентки С. до (а) и на фоне (б) терапии иИЛ1

Fig. 2. Ophthalmic manifestations of MWS in patient S. before (a) and during (b) iIL1 therapy

зод афт гениталий. Постоянно отмечает вялость, слабость, быструю утомляемость, сонливость, снижение работоспособности. В 2015 г. при обследовании в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России диагностирована дистрофия стромы роговицы. В том же году по данным аудиограммы выявлена нейросенсорная тугоухость II степени. При молекулярно-генетическом исследовании гена *NLRP3* (*CIAS1*) определена патогенная мутация *pThr350Met* (с.1049C>T). За время наблюдения проводилось симптоматическое лечение (НПВП, антигистаминные и аминокислотные препараты), которое не дало результата. Сопутствующие заболевания: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хронические панкреатит и тонзиллит, диффузный зоб 2-й степени.

На основании анамнеза, жалоб, данных обследования установлен диагноз: криопирин-ассоциированный периодический синдром: синдром Макла—Уэллса (MWS). С октября 2015 г. пациентке назначена терапия канакинумабом в дозе 150 мг подкожно 1 раз в 8 нед. Получен полный ответ на терапию: наблюдалось улучшение общего состояния, купирование общеконституциональных симптомов, сыпи, других системных

воспалительных и органических проявлений заболевания (рис. 1), нормализация острофазовых маркеров, восстановление работоспособности. Отмечено значительное улучшение глазных симптомов (рис. 2), конъюнктивит не рецидивировал, однако полного восстановления глазных структур (дистрофия роговицы) и слуха по данным аудиограммы не достигнуто. Переносимость терапии была удовлетворительной.

Семейный анамнез: у сына пациентки в 14 лет подтвержден генетически MWS. С 2015 г. он также получает канакинумаб с полным ответом на терапию.

Обсуждение. Данное клиническое наблюдение демонстрирует большую задержку с установлением диагноза (через 43 года после появления первых симптомов) у пациентки с CAPS (MWS) и выраженный положительный ответ на терапию иИЛ1, своевременное назначение которого могло бы предотвратить развитие серьезных, труднообратимых органических повреждений.

МAB3 объединяют группу болезней, характеризующихся повторяющимися эпизодами спонтанно возникающего неинфекционного воспаления с известной генетической природой. Большинство MAB3 имеют тяжелое течение и серьезный прогноз, который зависит от своевременной диагностики и раннего начала терапии. Лечение таких пациентов представляет большие трудности. ГИБП при MAB3 уже прочно вошли в клиническую практику, опыт их использования при ревматических заболеваниях (P3) насчитывает не один десяток лет. Однако преимущественное применение иФНОα, иИЛ6 и других ГИБП при основных P3 у детей не позволяло в полной мере оценить эффективность иИЛ1, которые сегодня стали таргетной терапией MAB3. Успешное внедрение иИЛ1 при периодических лихорадочных синдромах расширило их использование при других P3, имеющих аутовоспалительную природу, — системном ювенильном артрите (сЮА), болезни Стилла у взрослых (БСВ). Эффект канакинумаба, наблюдаемый уже в первые дни после начала терапии и сохраняющийся в дальнейшем, можно оценить как отличный в плане контроля системных проявлений у всех больных, независимо от возраста. Результаты лечения в очередной раз подтверждают роль ИЛ1β как ключевого фактора в патогенезе основных MAB3.

Опыт применения ГИБП у пациентов с MAB3, ограниченный в основном иИЛ1, показал выраженный ответ на терапию, в первую очередь у детей и взрослых с различными фенотипами CAPS. Пока этот опыт невелик, что связано с редкостью патологии и относительно недавним появлением иИЛ1 в России.

Несмотря на успехи, достигнутые за последние годы в лечении MAB3, в этой области остается ряд вопросов, на которые еще только предстоит ответить [20]:

- Как часто пациенты с MAB3 нуждаются в назначении ГИБП?
- Каков «портрет» пациента, которому показаны ГИБП?
- Как определить резистентность к любому ГИБП у пациентов с MAB3 или недостаточный ответ на него?
- Каково «терапевтическое окно» для инициирования ГИБП?
- Какой из ГИБП следует использовать в первую очередь?

- Когда переключать пациента на другой ГИБП и какой?
- Как продемонстрировать влияние ГИБП на профилактику вторичного амилоидоза?
- Какова тактика ведения пациенток, получающих ГИБП, во время беременности и в период лактации?
- Как увеличивать интервалы между введениями препаратов и возможно ли вообще прекращение любого лечения при развитии ремиссии?

- Как определить правильный момент для начала лечения «по требованию» после длительного непрерывного применения ГИБП?

Заключение. Ответить на все эти вопросы нам еще предстоит. Одним из перспективных направлений лечения МАВЗ представляется использование ингибиторов Янус-киназы, например у больных крFMF при резистентности к ИЛ1, ИЛ6 и иФНО α .

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed.* 2004 Aug;75(2):92-9.
- Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 104 с. [Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. *Autovospalitel'nye zabolovaniya i sindromy u detei* [Auto-inflammatory diseases and syndromes in children]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 104 p.].
- Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(2):55-64. [Gattorno M. Auto-inflammatory diseases in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2014; 13(2):55-64. (In Russ.)].
- Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. Text-book of autoinflammation. Springer; 2019.
- 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.
- Мухин НА, Козловская ЛВ, Рамеев ВВ и др. Факторы риска развития амилоидоза при периодической болезни. Клиническая фармакология и терапия. 2014; 23(5):40-4. [Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Rameev VV, et al. Faktory riska razvitiya amiloidoza pri periodicheskoi bolezni. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2014;23(5):40-4. (In Russ.)].
- Федоров ЕС, Салугина СО. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): история или реальная проблема. Современная ревматология. 2018;12(3):61-9. [Fedorov ES, Salugina SO. Familial Mediterranean fever (periodic disease): history or a real problem. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(3):61-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-61-69
- Bachetti T, Ceccherini I. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome as a model linking autophagy and inflammation in protein aggregation diseases. *J Mol Med (Berl).* 2014 Jun;92(6):583-94. doi: 10.1007/s00109-014-1150-5. Epub 2014 Apr 6.
- 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.
- Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. 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 Dec;73(12):2160-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184. Epub 2013 Aug 21.
- 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 autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med.* 2018 May 17;378(20):1908-19. doi: 10.1056/NEJMoal706314.
- 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.
- Lachmann H, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner GB, et al. Use of the Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med.* 2009 Jun 4;360(23):2416-25. doi: 10.1056/NEJMoal0810787.
- Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Gartwright R, et al. Two year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of Canakinumab in pts with cryopyrin associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis.* 2011 Dec;70(12):2095-102. doi: 10.1136/ard.2011.152728. Epub 2011 Aug 21.
- Kone-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, et al. 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):R202. doi: 10.1186/ar3535. Epub 2011 Dec 9.
- 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.
- Toker O, Hashkes PJ. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Biologics.* 2010 May 25;4: 131-8. doi: 10.2147/btt.s7580.
- Caorsi R, Lepore L, Zulian F, et al. 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 Feb 26;15(1):R33. doi: 10.1186/ar4184.
- 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 Rheumatol.* Mar-Apr 2013;31(2):302-9. Epub 2013 Feb 1.
- Kuemmerle-Deschner J, Haug I. Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013 Dec;5(6):315-29. doi: 10.1177/1759720X13502629.
- 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.

26. Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН, Захарова ЕЮ. Ингибитор интерлейкина 1 канакинумаб в лечении криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS). Клинический опыт. Современная ревматология. 2014;8(4):17-24. [Salugina SO, Fedorov ES, Kuz'mina NN, Zakharova EYu. The interleukin 1 inhibitor canakinumab in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): clinical experience. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):17-24. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2014-4-17-24
27. 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.
28. Gentileschi S, Rigante D, Vitale A, et al. Efficacy and safety of anakinra in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) complicated by severe renal failure: a report after long-term follow-up and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017 Jul;36(7):1687-90. doi: 10.1007/s10067-017-3688-4. Epub 2017 May 23.
29. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canina SW, et al. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease Responsive to Interleukin-1 β Inhibition. *N Engl J Med*. 2006 Aug 10;355(6):581-92. doi: 10.1056/NEJMoa055137.
30. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, et al. Efficacy and Safety of Anakinra Therapy in Pediatric and Adult Patients With the Autoinflammatory Muckle-Wells Syndrome. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):840-9. doi: 10.1002/art.30149.
31. Sibley CH, Plass N, Snow J, et al. Sustained Response and Prevention of Damage Progression in Patients With Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease Treated With Anakinra. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul;64(7):2375-86. doi: 10.1002/art.34409.
32. Костик ММ. Применение анакинры у пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами и другими аутовоспалительными заболеваниями. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(6):576-83. [Kostik MM. The use of anakinra in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes and other auto-inflammatory diseases. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2016;15(6):576-83. (In Russ.).]
33. Van der Hilst J, Moutschen M, Messiaen PE, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics*. 2016 Apr 4;10:75-80. doi: 10.2147/BTT.S102954. eCollection 2016.
34. Babaoglu H, Varan O, Kucuk H, et al. On demand use of anakinra for attacks of familial mediterranean fever (FMF). *Clin Rheumatol*. 2019 Feb;38(2):577-81. doi: 10.1007/s10067-018-4230-z. Epub 2018 Jul 30.
35. Kehribar DY, Ozgen M. Efficacy of anti-interleukin-1 treatment in colchicine-resistant arthritis in patients with familial Mediterranean fever. *Eur J Rheumatol*. 2021 Jan;8(1):16-9. doi: 10.5152/eurjrh.2020.20126. Epub 2020 Sep 18.
36. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Long-term efficacy and safety profile of riloncept in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes: results of a 72-week open-label extension study. *Clin Ther*. 2012 Oct;34(10):2091-103. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.09.009. Epub 2012 Sep 29.
37. 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.
38. Brogan P, Hofer M, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with CAPS aged <24 months: results from an open-label, multi-center, Phase III trial. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:248
39. Rigante D. Tumor necrosis factor inhibitors in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: still a chance to work? *Intern Emerg Med*. 2017 Mar;12(2):269-70. doi: 10.1007/s11739-016-1570-z. Epub 2016 Nov 5.
40. 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.
41. Kuemmerle-Deschner JB, Lohse P, Koetter I, et al. NLRP3 E311K mutation in a large family with Muckle-Wells syndrome: description of a heterogeneous phenotype and response to treatment. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R196. doi: 10.1186/ar3526. Epub 2011 Dec 6.
42. Kuemmerle-Deschner JB, Wittkowski H, Tyrrell PN, et al. Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):R64. doi: 10.1186/ar4237.
43. Parker T, Keddie S, Kidd D, et al. Neurology of the cryopyrin-associated periodic fever syndrome. *Eur J Neurol*. 2016 Jul;23(7):1145-51. doi: 10.1111/ene.12965. Epub 2016 Mar 2.
44. Sakalloglu O, Duzova A, Ozen S. Etanercept in the treatment of arthritis in a patient with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2006;24(4):435-7.
45. Daysal LS, Akcil G, Goker B, et al. Infliximab therapy in a patient with familial Mediterranean fever and chronic hip arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb 15;53(1):146-7. doi: 10.1002/art.20920.
46. Batu ED, Arici ZS, Bilinger E, Ozen S. Current therapeutic opinion for managing familial Mediterranean fever. *Exp Opin Orphan Drug*. 2015;3(9):1063-73.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
18.09.2021/1.11.2021/5.11.2021

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>