

CINCA/NOMID – редкий аутовоспалительный синдром в практике ревматолога. Опыт диагностики, ведения и терапии ингибиторами интерлейкина 1

Салугина С.О., Федоров Е.С., Торгашина А.В.

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

Цель исследования – представить опыт диагностики, ведения и терапии ингибиторами интерлейкина 1 (иИЛ1) у пациентов с CINCA/NOMID, по данным российского федерального ревматологического центра.

Материал и методы. С 2007 по 2023 г. в исследование включено 8 пациентов (7 мужского пола) в возрасте от 10 мес до 33 лет, среди них 3 с длительностью заболевания более 10 лет (13, 17 лет и 33 года). Всем пациентам было проведено генетическое тестирование, в 6 случаях выявлены мутации в гене NLRP3.

Результаты и обсуждение. Возраст дебюта заболевания варьировался от 0 до 6 мес. Задержка диагностики и назначения терапии составила от 10 мес до 33 лет. Все пациенты имели классические проявления CINCA/NOMID, включая лихорадку, сыпь, поражение центральной нервной системы (ЦНС), повышение СОЭ и уровня СРБ, у 6 из них выявлены суставные, у 7 – глазные проявления и у 6 – нейросенсорная тугоухость. В 1 случае обнаружен амилоидоз. Всем больным были назначены иИЛ1. У 6 пациентов применялась анакинра (у 5 – в качестве первой, у 1 – второй линии терапии) с положительным ответом; в последующем 2 из этих больных переведены на канакинумаб в режиме 1 раз в 4 нед (у 1 пациента отмечено ухудшение и ему вновь назначена анакинра). Канакинумаб получали 5 больных (3 – в качестве первой, 2 – второй линии терапии), 1 пациент был переведен на анакинру из-за недостаточного эффекта со стороны ЦНС. Ответ на терапию иИЛ1 был положительным у всех пациентов, однако у части из них он оказался неполным в связи с тяжестью проявлений и наличием необратимых органических нарушений.

Заключение. Пациенты с CINCA/NOMID имеют тяжелое течение заболевания и плохой прогноз. В связи с этим они нуждаются в раннем назначении иИЛ1. При поражении ЦНС предпочтительно применение анакинры, поскольку она характеризуется лучшим проникновением через гематоэнцефалический барьер и, соответственно, большей эффективностью; в дальнейшем возможен перевод пациента на канакинумаб, однако для достижения полного ответа иногда необходимо увеличение дозы препарата и сокращение интервала между введениями.

Ключевые слова: синдром CINCA/NOMID; криопирин-ассоциированные периодические синдромы; терапия; ингибиторы интерлейкина 1; анакинра; канакинумаб.

Контакты: Светлана Олеговна Салугина; pafon1@yandex.ru

Для ссылки: Салугина СО, Федоров ЕС, Торгашина АВ. CINCA/NOMID – редкий аутовоспалительный синдром в практике ревматолога. Опыт диагностики, ведения и терапии ингибиторами интерлейкина 1. Современная ревматология. 2024;18(2):25–32. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-25-32

CINCA/NOMID is a rare autoinflammatory syndrome in rheumatological practice.

Experience of diagnosis, management and therapy with interleukin-1 inhibitors

Salugina S.O., Fedorov E.S., Torgashina A.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to present the experience of diagnosis, management and therapy with interleukin-1 inhibitors (iIL1) in patients with Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (CINCA/NOMID) according to the Russian Federal Rheumatological Center data.

Material and methods. From 2007 to 2023, eight patients were included in the study (7 men) aged 10 months to 33 years, including 3 with a disease duration of more than 10 years (13, 17 and 33 years). Genetic testing was performed in all patients and mutations in the NLRP3 gene were identified in 6 cases.

Results and discussion. The age of onset of the disease ranged from 0 to 6 months. The delay in diagnosis and prescription of therapy ranged from 10 months to 33 years. All patients had the classic manifestations of CINCA/NOMID, including fever, rash, central nervous system (CNS) involvement, elevated ESR and CRP levels, 6 patients had articular manifestations, 7 had ocular manifestations and 6 had sensorineural hearing loss. Amyloidosis was detected in 1 case. All patients were prescribed iIL1. Anakinra was used in 6 patients (in 5 as the first line, in 1 as the second line therapy) with a positive response; subsequently 2 of these patients were switched to canakinumab once every 4 weeks (1 patient deteriorated and was readministered anakinra). Five patients received canakinumab (3 as first-line therapy, 2 as second-line therapy), 1 patient was switched to anakinra due to insufficient CNS response. The response to iIL1 therapy was positive in all patients, but incomplete in some of

them due to the severity of the manifestations and the presence of irreversible organ damage.

Conclusion. Patients with CINCA/NOMID have a severe disease and a poor prognosis. In this context, early administration of iIL1 is necessary. In the case of CNS involvement, the use of anakinra is preferable, as it is characterized by better penetration of the blood-brain barrier and is therefore more effective. Later it is possible to switch the patient to canakinumab, however, to achieve a complete response, it is sometimes necessary to increase the dose of the drug and reduce the interval between doses.

Keywords: CINCA/NOMID syndrome; cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS); therapy; interleukin-1 inhibitors; anakinra; canakinumab.

Contact: Svetlana Olegovna Salugina; pafon1@yandex.ru

For reference: Salugina SO, Fedorov ES, Torgashina AV. CINCA/NOMID is a rare autoinflammatory syndrome in rheumatological practice. Experience of diagnosis, management and therapy with interleukin-1 inhibitors. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):25–32. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-25-32

CINCA/NOMID (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular / Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) – редкое (орфанное, OMIM 607115) моногенное аутовоспалительное заболевание, ассоциированное с мутацией в гене *NLRP3* [1]. Его частота составляет 1:1 млн населения [1]. Это один из самых тяжелых вариантов криопирин-ассоциированных периодических синдромов (КАПС – Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS). CINCA/NOMID впервые описан в 1973 г. J. Lorber [2], в 80-е годы представлен как определенный клинический тип заболевания А.М. Prieur и С. Griscelli [3–6], а в дальнейшем и другими авторами [1, 7–9]. Характеризуется ранним дебютом, часто с рождения, 33–55% детей рождаются преждевременно с малой массой тела [1, 8]. Визитной карточкой CINCA/NOMID наряду с лихорадочным синдромом является вовлечение в процесс трех систем организма: кожи, суставов и центральной нервной системы (ЦНС) [1, 8]. Заболевание имеет хроническое, персистирующее течение. Системные проявления включают лихорадку, сыпь, общеконституциональные симптомы, органические нарушения со стороны ЦНС, суставов, глаз [1–8]. Поражение ЦНС в виде хронического асептического менингита (90%), протекающего с головной болью, иногда рвотой, раздражительностью, имеет важное значение и является характерным признаком практически у всех больных CINCA/NOMID, в отличие от других КАПС. Развивающаяся внутричерепная гипертензия приводит к гидроцефалии, позднему закрытию переднего родничка, задержке умственного развития и формированию высших когнитивных функций (70%) [10]. Нейросенсорная тугоухость, которая выявляется у 75% пациентов, обусловлена хроническим воспалением улитки (cochlea), распознаваемым при магнитно-резонансной томографии (МРТ); нарушение слуха появляется очень рано, практически с первых дней болезни, в противоположность синдрому Макла–Уэллса (Muckle–Wells syndrome, MWS), при котором оно возникает в подростковом возрасте или у молодых взрослых [1, 8]. Формируются своеобразный тип лица, черепа, лба, седловидный нос, макроцефалия, изменения ногтевых пластин по типу «часовых стекол», не связанные с легочным поражением. Лабораторные маркеры – повышение острофазовых показателей (СОЭ, уровня СРБ, сывороточного амилоида А – САА). При МРТ отмечаются расширение желудочков и атрофия головного мозга [1, 8, 10]. Иногда могут развиваться спастическая диплегия и эпилептиформный синдром [1, 8, 10].

От трети до половины больных уже к двухлетнему возрасту имеют тяжелую артропатию, обусловленную ускоренным ростом метафизов и эпифизов длинных трубчатых костей и

быстрой оксификацией ядер окостенения, а также разрастанием хряща. Быстро возникают сгибательные контрактуры суставов, функциональная недостаточность и нарушение опороспособности, что затрудняет формирование навыков ходьбы у ребенка [1, 8]. Глазные проявления включают конъюнктивит, передний (50%) или задний (20%) увеит, иногда неврит и атрофию зрительного нерва, приводящие к снижению зрения у 25% и слепоте у половины больных [1–8].

Ассоциация заболевания с геном *NLRP3* была выявлена в 2002 г. [1, 4, 8], однако эта мутация обнаруживается только у 50–60% больных. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Большинство описанных случаев CINCA/NOMID встречаются спорадически, хотя имеются даже семейные наблюдения [9], которые возможны только благодаря успехам в терапии этого заболевания и улучшению выживаемости пациентов. Развитие амилоидоза и ранняя гибель пациентов обуславливают неблагоприятный прогноз.

С учетом ведущей роли интерлейкина (ИЛ) 1 в патогенезе КАПС основная таргетная терапия включает раннее и активное применение ингибиторов ИЛ1 (иИЛ1). На основании результатов многочисленных исследований для лечения КАПС, в том числе CINCA/NOMID как наиболее тяжелого из этих заболеваний, используются два препарата: канакинумаб (рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к ИЛ1), который зарегистрирован в Европе и США с 2009 г., в Российской Федерации – с 2013 г. в дозе 2–4 мг/кг 1 раз в 8 нед подкожно, и анакинра (рекомбинантный растворимый антагонист рецепторов к ИЛ1), зарегистрированная в США в 2012 г., в Европе в 2013 г. и в нашей стране в 2021 г. в дозе 1–2 мг/кг ежедневно подкожно [11–21]. В зависимости от тяжести течения заболевания доза препаратов может быть увеличена, а интервал между введениями для канакинумаба сокращен (табл. 1).

Поскольку CINCA/NOMID является крайне редким заболеванием, диагностика его существенно запаздывает, что ухудшает прогноз. Публикаций, посвященных результатам когортных исследований больных CINCA/NOMID, в мире очень мало, а в России они практически отсутствуют. В настоящее время, когда имеются возможности для лечения CINCA/NOMID, обобщение нашего опыта диагностики и долгосрочного наблюдения подобных пациентов представляется актуальным.

Цель исследования – представить опыт диагностики, ведения и терапии иИЛ1 пациентов с CINCA/NOMID, по данным российского федерального ревматологического центра.

Материал и методы. В открытое одноцентровое сплошное наблюдательное исследование, проводившееся с 2007 по

2023 г., включено 8 пациентов (7 мужского пола) в возрасте от 10 мес до 33 лет. Диагноз устанавливался при стационарном или амбулаторном обследовании в соответствии с критериями диагностики для КАПС (табл. 2, 3), [22, 23]. Обоснованием для верификации именно синдрома CINCA/NOMID служило наличие очень раннего дебюта, тяжелого течения заболевания с признаками поражения ЦНС.

Всем пациентам проведены общепринятое в ревматологии обследование с определением маркеров острой фазы (СОЭ, СРБ, ферритин), аутоантител, офтальмологическое и неврологическое обследование, аудиограмма, а также молекулярно-генетическое тестирование на мутации в гене *NLRP3*. Длительность динамического наблюдения за пациентами варьировалась от 5 мес до 15 лет.

Инициация терапии иИЛ1 проводилась в соответствии с решением комиссии по назначению генно-инженерных биологических препаратов или консилиума экспертов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №2 от 25.01 2018 г.). От пациентов или их родителей получено информированное согласие на публикацию персональных данных и фотографий.

Результаты. Характеристика пациентов с CINCA/NOMID представлена в табл. 4, 5. Преобладали лица мужского пола (7:1). Дебют заболевания у всех больных пришелся на первый год жизни, у 6 из них начальные проявления наблюдались уже с рождения, у 2 — с 6-месячного возраста. Длительность заболевания соответствовала задержке диагноза, поскольку впервые он был установлен в федеральном центре, и составляла от 10 мес до 33 лет. У 3 пациентов длительность заболевания превысила 10 лет и достигла 13, 17 и 33 лет.

У всех больных отмечались лихорадка, сыпь и поражение ЦНС (см. табл. 5). Подъемы температуры не имели четкой периодичности, иногда персистировали в течение длительного времени. Кожные высыпания часто были первыми симптомами, отличались полиморфностью, преимущественно были уртикарными, но встречались также эритематозные, пятнисто-папулезные элементы, как правило, без зуда, локализовавшиеся на лице, туловище, конечностях (рис. 1, а–д).

Проявления со стороны ЦНС включали задержку психомоторного, речевого развития, менингоэнцефалит, гипер-

Таблица 1. Ингибиторы ИЛ1, применяемые для лечения КАПС в зависимости от тяжести заболевания [1]

Table 1. iIL1 used for the treatment of CAPS depending on the severity of the disease [1]

Препарат	Степень тяжести КАПС	Доза для взрослых	Доза для детей
Анакинра	Умеренно тяжелая Тяжелая	100 мг/1–2 дня ≥100 мг/сут	1–2 мг/кг/сут До 10 мг/кг/сут
Канакинумаб	Умеренно тяжелая Тяжелая	150 мг/8 нед 300 мг/4 нед	2 мг/кг/8 нед 3–4 мг/кг/4 нед

Таблица 2. Диагностические критерии КАПС [22]

Table 2. Diagnostic criteria for CAPS [22]

Повышение уровня воспалительных маркеров (СРБ/SAA) — обязательный критерий
Плюс ≥2 из 6 типичных симптомов CAPS:

- уртикарноподобная сыпь
- эпизоды, обусловленные холодом или стрессом
- нейросенсорная тугоухость
- мышечно-скелетные симптомы (артралгии/артрит/миалгия)
- хронический асептический менингит
- скелетные аномалии (разрастание эпифизов/увеличение лобных бугров)

Таблица 3. Классификационные критерии КАПС [23]

Table 3. CAPS classificational criteria [23]

Подтверждающий генотип *NLRP3* и наличие как минимум 1 из перечисленных ниже критериев:

- уртикарная сыпь
- покраснение глаз: конъюнктивит, эписклерит, увеит
- нейросенсорная тугоухость

Или при отсутствии подтверждающего генотипа *NLRP3* наличие как минимум 2 из перечисленных ниже критериев:

- уртикарная сыпь
- покраснение глаз: конъюнктивит, эписклерит, увеит
- нейросенсорная тугоухость

Таблица 4. Общая характеристика пациентов с CINCA/NOMID

Table 4. General characteristics of patients with CINCA/NOMID

Показатель	Значение
Пол: мужской/женский, n	7/1
Возраст (время до установления диагноза), годы, min–max	0,8–33
Возраст дебюта, мес, min–max	0–6
иИЛ1, n (%), в том числе:	8 (100)
анакинра	6 (75)
канакинумаб	5 (62,5)
анакинра → канакинумаб	2
канакинумаб → анакинра	1
Нежелательные явления	—

тензионно-гидроцефальный синдром, головную боль, рвоту, признаки пирамидной недостаточности с двигательными нарушениями. При МРТ головного мозга отмечались расширение субарахноидальных ликворных пространств, расширение желудочков, кисты сосудистых сплетений задних рогов бокового желудочка, кисты, субатрофия головного мозга. У всех пациентов присутствовало специфическое строение черепа (гидроцефалия, выдающиеся лобные бугры; рис. 2, а–д).

Таблица 5. Клинико-демографическая характеристика пациентов с CINCA/NOMID
Table 5. Clinical and demographic characteristics of patients with CINCA/NOMID

N пациента	Возраст	Пол	Возраст дебюта	Лихорадка	Сыпь	Поражение ЦНС	Артропатия	Лимфаденопатия	Глазные проявления	Тугоухость	Анакирира	Канакинумаб
1.	3 года	Мужской	С рождения	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.	7 лет	Мужской	6 мес	+	+	+	-	-	+	+	+	+
3.	17 лет	Мужской	С рождения	+	+	+	+	-	+	+	-	+
4.	13 лет	Мужской	6 мес	+	+	+	+	+	+	+	-	+
5.	3 года	Мужской	С рождения	+	+	+	+	+	-	+	+	+
6.	10 мес	Мужской	С рождения	+	+	+	-	-	+	-	+	-
7.	1,5 года	Женский	С рождения	+	+	+	+	+	+	-	+	-
8.	33 года	Мужской	С рождения	+	+	+	+	+	+	+	+	-

Изменения в суставах определялись у 6 (75%) больных визуально в виде олигоартрита (сглаженность контуров, ограничение подвижности, без отчетливых болевых ощущений) с вовлечением коленных, голеностопных суставов, с небольшим синовитом по данным УЗИ без утолщения синовиальной оболочки и усиления васкуляризации. Сгибабельные контрактуры суставов имелись у 3 пациентов (37,5%;

рис. 3, а–в), шаровидная форма коленных суставов – у 3 (37,5%; рис. 3, г), в том числе у 1 с самой большой длительностью заболевания (33 года).

У 4 пациентов выявлена выраженная лимфаденопатия, преимущественно паховых, подмышечных, подчелюстных лимфатических узлов, у 1 – внутригрудных и внутрибрюшных лимфатических узлов (рис. 4, а, б), еще у 1 больного определялось увеличение печени и селезенки. Глазная симптоматика наблюдалась у всех пациентов: рецидивирующий конъюнктивит (у 5) и увеит (у 8) с вовлечением передних и задних отделов глаза (нейрохориоретинит), а также изменения диска зрительного нерва. Нейросенсорная тугоухость присутствовала у 6 (75%) больных, как правило, уже с первых лет болезни, у 4 пациентов она обнаружена на первом году жизни. Патология перикарда в сочетании с гидротораксом выявлена только в 1 случае, изменения ногтевых пластин в виде «часовых стекол» –

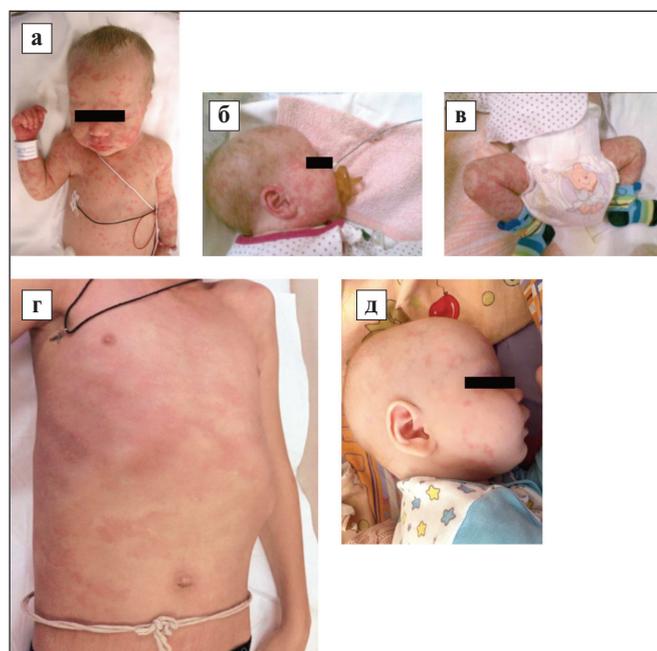


Рис. 1. Кожные высыпания у пациентов с CINCA/NOMID: пятнисто-папулезные, уртикарные (а, б, в, д), эритематозные (г). Здесь и далее представлены фотографии из архива авторов

Fig. 1. Skin rashes in patients with CINCA/NOMID: maculopapular, urticarial (a, б, в, д), erythematous (г). Here and below are photographs from the authors' archive



Рис. 2. Форма черепа, выдающиеся лобные бугры, характерные для пациентов с CINCA/NOMID (а–д)

Fig. 2. Skull shape, pronounced frontal tubers, characteristic of patients with CINCA/NOMID (a–д)



Рис. 3. Сгибательные контрактуры (а–в), шаровидная форма коленных суставов (г) у пациентов с CINCA/NOMID
Fig. 3. Flexion contractures (a–v), spherical knee joints (g) in patients with CINCA/NOMID



Рис. 6. Рентгенологические изменения коленных суставов у пациента №8 с CINCA/NOMID (а, б). Выраженные деформации метаэпифизов бедренных и большеберцовых костей, связанные с неправильным развитием ядер окостенения на фоне хронического артрита, развившегося в младенческом возрасте. Выраженный распространенный остеопороз. Переустройство костной структуры метаэпифизов костей. Гипертрофия надколенника

Fig. 6. X-ray changes in the knee joints in patient №6 with CINCA/NOMID (a, b). Severe deformities of the metaepiphysis of the femur and tibia associated with defective development of the ossification nuclei against a background of chronic arthritis that developed in childhood. Severe, widespread osteoporosis. Restructuring of the bone structure of the metaepiphyses of the bones. Patellar hypertrophy

в 2 (рис. 5, а–в), при этом не отмечалось признаков поражения легких. Повышение СОЭ (до 18–80 мм/ч), СРБ (до 31–174 мг/л) определялось у всех больных. Уровень ферритина был в норме (26–61 мкг/л), за исключением 1 наблюдения,



Рис. 4. Увеличение паховых (а) и аксиллярных (б) лимфатических узлов у больного CINCA/NOMID
Fig. 4. Enlarged inguinal (a) and axillary (b) lymph nodes in a patient with CINCA/NOMID



Рис. 5. Изменения ногтевых пластин по типу «часовых стекол» у больных CINCA/NOMID (а–в)
Fig. 5. “Watch glasses” nail clubbing in patients with CINCA/NOMID (a–v)

в котором он оказался повышен до 738 мкг/л (норма — до 240 мкг/л). У 1 пациента с длительностью заболевания 33 года диагностирован амилоидоз (по данным биопсии двенадцатиперстной кишки). Только у 1 (12,5%) ребенка отмечена связь рецидивов с холодным воздействием.

Рентгенологические изменения обнаружены лишь у 1 пациента с большой длительностью заболевания и поздней его диагностикой (рис. 6).

Мутации в гене *NLRP3* выявлены в 6 из 8 случаев. У 2 пациентов в семейном анамнезе имелись КАПС и ревматоидный артрит (РА).

До включения в исследование пациенты получали симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, антибактериальными или противовирусными, а также антигистаминными средствами. Из базисных противовоспалительных препаратов 2 больным назначали метотрексат и 1 — гидроксихлорохин без эффекта, 3 использовали глюкокортикоиды коротким курсом с временным и нестойким ответом. По мере нарастания длительности заболевания лечение практически не проводилось.

В ревматологическом центре всем больным были назначены ИЛ1 в стандартных дозах с их увеличением при недостаточной эффективности в соответствии с принятыми рекомендациями по терапии (см. табл. 4, 5, рис. 7). Анакинра применялась у 6 пациентов: у 5 — в качестве терапии первой линии (пациенты № 1, 2, 6, 7, 8) и у 1 — второй линии (после канакинумаба, пациент №5), наблюдался достоверный положительный ответ. При дальнейшем наблюдении 2 пациента (№1, 2) были переведены на канакинумаб в режиме 1 раз в 4 нед. Однако у одного из них отмечено ухудшение и возобновлено лечение анакинрой из-за недостаточной эффективности, у другого на фоне применения канакинумаба при хорошем ответе по всем параметрам сохранялась сильная головная боль, которая купировалась только на фоне введения анакинры. В связи с этим планируется возврат к лечению анакинрой. Канакинумаб получали 5 больных: 3 — в качестве терапии первой линии (№3, 4, 5) и 2 — второй линии (после анакинры, пациенты № 1, 2), пациент №1 был переведен на

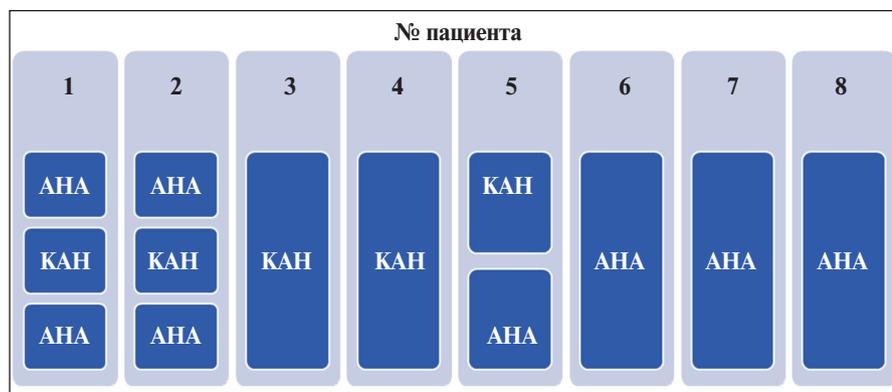


Рис. 7. Терапия иИЛ1 у пациентов с CINCA/NOMID. АНА – анакинра, КАН – канакинумаб

Fig. 7. iIL1 therapy in patients with CINCA/NOMID. ANA – Anakinra, CAN – Canakinumab



Рис. 8. Динамика на фоне лечения иИЛ1 (анакинра) у пациента №2 с CINCA/NOMID
Fig. 8. Dynamics during treatment with iIL1 (anakinra) in patient №2 with CINCA/NOMID

анакинру из-за недостаточного эффекта со стороны ЦНС и сохранения повышенных лабораторных показателей воспалительной активности (СОЭ, СРБ), смена препарата привела к значимой положительной динамике. Ответ на терапию иИЛ1 отмечался у всех больных (системные проявления уменьшились в течение нескольких дней), однако он был неполным в связи с тяжестью состояния и наличием необратимых органических нарушений (рис. 8, 9). Особенно это касалось патологии органов зрения, слуха и психоневрологической симптоматики. Длительность наблюдения пациентов и применения иИЛ1 с момента их назначения составила от 5 мес до 15 лет. Самое длительное лечение иИЛ1 (анакинра) у нашего первого 10-месячного пациента продемонстрировало очень хороший эффект с полным купированием воспалительной активности, обратным развитием органических повреждений и восстановлением функции органов (глаз, суставов, слуха, ЦНС) до возрастной нормы (см. рис. 8). У другого пациента (№3), у которого диагноз был установлен в 17 лет, также отмечался хороший эффект канакинумаба с выраженной положительной динамикой всех параметров (см. рис. 9), включая воспалительную активность и органические нарушения. Хотя полной нормализации состояния достичь не удалось,

терапия позволила значительно улучшить качество жизни и социальную адаптацию пациента в подростковом и взрослом периоде. Переносимость терапии даже при длительном применении (более 10 лет) была удовлетворительной. Серьезных нежелательных явлений, как и местных реакций на введение препаратов, не отмечалось ни в одном случае.

Обсуждение. Наша когорта пациентов с крайне редко встречающимся вариантом КАПС – синдромом CINCA/NOMID – включает 8 пациентов, что представляет значимым в количественном отношении для орфанной патологии. Все они попали на прием к ревматологу с разной длительностью заболевания, лишь 1 больной – довольно рано, на первом году жизни. При наличии у пациентов всех возможных органических нарушений и осложнений (кроме амилоидоза) раннее назначение и многолетнее применение иИЛ1 позволило практически полностью купировать воспалительные изменения, остановить прогрессирование и добиться обратного развития тяжелых осложнений. И хотя это заболевание, имеющее фатальный прогноз, дебютировало в первые полгода жизни, оно диагностировано у 3 пациентов довольно поздно, а у 1 – уже во взрослом состоянии. Практически у всех больных присутствовали характерные для CINCA/NOMID клиничко-лабораторные проявления, в том числе такие специфические, как поражение ЦНС и раннее развитие патологии слуха, которые в

сочетании с очень ранним дебютом следует трактовать именно как этот вариант КАПС, а не MWS. У 6 из 8 больных были выявлены мутации в гене *NLRP3*. Известно, что у 40% пациентов с CINCA/NOMID не удается обнаружить генетические мутации [1, 24, 25], в нашей когорте было 2 таких наблюдения. Именно у этих больных диагноз был установлен поздно (в 17 лет и 33 года). Трудности выявления генетических вариантов связаны с наличием соматических мутаций (мозаицизм), которые плохо определяются при стандартном исследовании одного гена по Сэнгеру [24, 25]. Это, вероятно, обуславливает необходимость проведения у негативных по мутациям пациентов расширенного генетического обследования (например, полноэкзомного секвенирования). Считается, что у большей части таких пациентов мутации возникают спорадически, а до рождения потомства они попросту не доживают.

Семейный анамнез был отягощен у 2 наших пациентов. В одном случае у матери диагностирован MWS с подтвержденной аналогичной мутацией в гене *NLRP3*, она получала терапию канакинумабом, в том числе во время беременности. В то же время у ребенка отмечалось развитие более тяжелой формы заболевания (CINCA/NOMID) практически сразу после рождения, он находится на терапии анакинрой с хорошим

эффектом. В другом случае у матери имелся диагноз РА, достоверность которого вызывает сомнения. Генетическое обследование на мутации в гене *NLRP3* у нее, как и у родителей остальных пациентов, не проводилось. В связи с улучшением прогноза и выживаемости таких больных в эпоху использования иИЛ1 у них появляется и будет нарастать способность воспроизводить потомство.

Серьезным осложнением у больных CINCA/NOMID следует считать развитие амилоидоза, частота которого составляет 20–40% [1, 8]. Амилоидоз был выявлен только у 1 (12,5%) нашего пациента, у которого заболевание диагностировано в 33 года. Амилоид обнаружен в биоптате двенадцатиперстной кишки, при этом клинических и лабораторных проявлений этого осложнения, нарушения функции почек не отмечено. Можно сделать вывод о том, что наиболее велик риск развития амилоидоза во взрослом состоянии, поэтому ранняя диагностика и своевременная таргетная терапия позволяют его избежать.

Все наши пациенты получали иИЛ1, что соответствует клиническим рекомендациям, эффективность такой терапии подтверждена практическим опытом [17, 20, 21, 26]. У всех больных был получен достоверный положительный ответ, наблюдалась удовлетворительная переносимость иИЛ1, несмотря на их длительное применение (у 1 пациента – около 15 лет). Ни у одного больного не выявлено каких-либо местных реакций на подкожное введение, которые нередко возникают, например у взрослых, а также при подкожном введении других препаратов. До настоящего времени важным остается вопрос о том, можно ли предотвратить развитие амилоидоза и тяжелых органических повреждений у пациентов с CINCA/NOMID, а в случае их наличия добиться обратного развития и восстановления утраченных функций. Особенно это касается неврологических нарушений, потери слуха, а также отставания в психомоторном и речевом развитии, которые наблюдаются очень рано, с первых лет жизни. Следует отметить, что проявления со стороны ЦНС на фоне применения иИЛ1 хоть и уменьшались, но полностью не купировались. При использовании короткодействующего препарата (анакинры) был получен лучший ответ, чем при назначении канакинумаба [27]. Оно подтверждается также данными литературы и обусловлено малым размером молекулы, повышающим способность ее проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [28]. В связи с этим можно сделать важное за-



Рис. 9. Динамика на фоне лечения иИЛ1 (канакинумаб) у пациента №3 с CINCA/NOMID. Заболевание диагностировано и начата терапии в 2013 г. в возрасте 17 лет

Fig. 9. Dynamics during treatment with iIL1 (canakinumab) in patient №3 with CINCA/NOMID. The disease was diagnosed and therapy was started in 2013 at the age of 17

ключение о предпочтительном назначении анакинры у таких тяжелых пациентов. Рациональным следует считать последовательное применение короткодействующих и пролонгированных препаратов, особенно у маленьких детей или, наоборот, у взрослых пациентов. Однако наш опыт демонстрирует, что в ряде случаев продолжение введения анакинры оказалось более эффективным в отношении некоторых симптомов (чаще со стороны ЦНС), поэтому пациенты не были переведены на пролонгированный препарат. Тем не менее в нашей группе были наблюдения, когда назначение канакинумаба в качестве первой линии терапии оказалось высокоэффективным и не потребовало переключения на другой препарат. Поэтому подход к выбору терапии должен быть избирательным и персонализированным.

Заключеие. Для CINCA/NOMID характерны очень раннее начало, тяжелое течение и плохой прогноз, и такие пациенты нуждаются в раннем назначении иИЛ1. При поражении ЦНС предпочтительно применение анакинры в связи с ее большей эффективностью благодаря лучшему проникновению через ГЭБ. В дальнейшем возможен перевод пациента на канакинумаб, однако для получения полного ответа иногда необходимо увеличение дозы препарата и сокращение интервала между введениями до 4 нед вместо 8 нед, рекомендованных при КАПС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. Textbook of autoinflammation. Springer; 2019.
2. Lorber J. Syndrome for diagnosis: dwarfing, persistently open fontanelle; recurrent meningitis; recurrent subdural effusions with temporary

alternate-sided hemiplegia; high-tone deafness; visual defect with pseudopapilloedema; slowing intellectual development; recurrent acute polyarthritis; erythema marginatum, splenomegaly and iron-resistant hypochromic anaemia.

3. Proc R Soc Med. 1973 Nov;66(11):1070-1.
3. Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions and mental retardation. *J Pediatr.* 1981 Jul;99(1):79-83. doi: 10.1016/s0022-3476(81)80961-4.

4. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, et al. 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 Jul;71(1):198-203. doi: 10.1086/341357. Epub 2002 May 24.
5. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome, a specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1987;66:57-68. doi: 10.3109/03009748709102523.
6. Prieur AM. A recently recognized chronic inflammatory disease of early onset characterized by the triad of rash, central nervous system involvement and arthropathy. *Clin Exp Rheumatol.* 2001 Jan-Feb;19(1):103-6.
7. Hashkes PJ. Genetic syndromes in pediatric rheumatology. Medscape; 2005.
8. Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. [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].
9. Barron K, Athreya B, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. In: Cassidy JT, editor. *Textbook of pediatric rheumatology.* 6th ed. Elsevier Saunders; 2011. P. 642-660.
10. Kitley JL, Lachmann HJ, Pinto A, Ginsberg L. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology.* 2010 Apr 20;74(16):1267-70. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d9ed69.
11. Lovell DJ, Bowyer SL, Solinger AM. Interleukine-1 Blockade by Anakinra Improves Clinical Symptoms in Patients With Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease. *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52(4):1283-6. doi: 10.1002/art.20953.
12. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med.* 2006 Aug 10;355(6):581-92. doi: 10.1056/NEJMoa055137.
13. 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: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum.* 2012 Jul;64(7):2375-86. doi: 10.1002/art.34409.
14. Sibley CH, Chioato A, Felix S, et al. A 24-month open-label study of canakinumab in neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep;74(9):1714-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204877. Epub 2014 Jun 6.
15. Neven B, Marville I, Terrada C, et al. 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 Jan;62(1):258-67. doi: 10.1002/art.25057.
16. 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.
17. 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.
18. 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):1908-1919. doi: 10.1056/NEJMoa1706314.
19. 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.
20. Romano M, Arici ZS, Piskin D, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jul;81(7):907-921. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221801. Epub 2022 May 27.
21. Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН. Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с CAPS. Современная ревматология. 2016;10(2):4-11. [Salugina SO, Fedorov ES, Kuz'mina NN. Current approaches to diagnosis, treatment, and monitoring in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(2):4-11. (In Russ.). doi:10.14412/1996-7012-2015-1-60-65.
22. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):942-947. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209686. Epub 2016 Oct 4.
23. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019 Aug;78(8):1025-1032. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215048. Epub 2019 Apr 24.
24. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum.* 2011 Nov;63(11):3625-32. doi: 10.1002/art.30512.
25. Saito M, Fujisawa A, Nishikomori R, et al. Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005 Nov;52(11):3579-85. doi: 10.1002/art.21404.
26. Клинические рекомендации. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы. [Clinical recommendations. Cryopyrin-associated periodic syndromes]. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/758_1
27. Rigante D, Ansuini V, Caldarelli M, et al. Hydrocephalus in CINCA syndrome treated with anakinra. *Childs Nerv Syst.* 2006 Apr;22(4):334-7. doi: 10.1007/s00381-006-1280-3. Epub 2006 Mar 9.
28. Sjöström EO, Culot M, Leickt L, et al. Transport study of interleukin-inhibitors using a human in vitro model of the blood-brain barrier. *Brain Behav Immun Health.* 2021 Jul 31;16:100307. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100307. eCollection 2021 Oct.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.12.2023/23.01.2024/27.01.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы №1021051302580-4.

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 article was written as part of the basic science topic №1021051302580-4.

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>

Торгашина А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>