

С.О. Салугина¹, Е.С. Фёдоров¹, Н.Н. Кузьмина¹, Е.Ю. Захарова²¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация² Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация

Опыт применения ингибитора интерлейкина 1 канакинумаба у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями

Контактная информация:

Салугина Светлана Олеговна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А, тел.: +7 (499) 614-44-64, e-mail: pafon1@yandex.ru

Статья поступила: 14.12.2014 г., принята к печати: 04.03.2015 г.

Основным медиатором воспаления для многих аутовоспалительных заболеваний (АВЗ) является интерлейкин 1 β (IL 1 β). Криопиринассоциированные периодические синдромы (CAPS) стали первыми заболеваниями, при которых с высокой степенью доказательности была показана эффективность ингибиторов IL 1. Канакинумаб (полностью человеческие моноклональные антитела к IL 1 β) с 2011 г. зарегистрирован в Российской Федерации для лечения CAPS. В настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности и переносимости ингибиторов IL 1 у пациентов с другими АВЗ. Накопленный практический опыт и немногочисленные рандомизированные контролируемые исследования демонстрируют успешное применение ингибиторов IL 1 у колхицинрезистентных пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой с купированием воспалительных атак и снижением острофазовой активности, а также у больных другими моногенными (TRAPS, HIDS и др.) и мультифакториальными патологиями (системный ювенильный артрит, болезнь Стилла у взрослых, подагра и др.). Применение ингибиторов IL 1, в частности канакинумаба, у пациентов с различными АВЗ, по данным российских и зарубежных исследований, показало хорошую переносимость и высокую эффективность препарата у всех больных независимо от возраста. Таким образом, канакинумаб, благодаря своим терапевтическим возможностям, имеет широкие перспективы в плане облегчения течения болезни, улучшения выживаемости, качества жизни и общего прогноза.

Ключевые слова: криопиринассоциированные периодические синдромы, периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли, лечение, канакинумаб, ингибиторы IL 1.

(Для цитирования: Салугина С.О., Фёдоров Е.С., Кузьмина Н.Н., Захарова Е.Ю. Опыт применения ингибитора интерлейкина 1 канакинумаба у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (2): 209–217. doi: 10.15690/pf.v12i2/1285)

ВВЕДЕНИЕ

Аутовоспалительные заболевания и синдромы (АВЗ) — это группа болезней, объединенная повторяющимися эпизодами спонтанно возникающего неинфекционного

воспаления с известной генетической природой, связанного с активацией врожденного иммунного ответа при отсутствии аутоантител и антигенспецифических Т клеток [1]. P. Fietta указывает, что термин «аутовоспа-

S.O. Salugina¹, E.S. Fyodorov¹, N.N. Kuzmina¹, E.U. Zakharova²¹ Nasonova Rheumatology Scientific Research, Moscow, Russia² Medico-Genetic Scientific Center, Moscow, Russia

Case of Using the Inhibitor of Interleukin 1 Canacinumab in Patients with Auto Inflammatory Diseases

Interleukin 1 β (IL 1 β) is the main mediator for many auto inflammatory diseases (AID). Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) became the first diseases, for which the efficacy of IL 1 inhibitors was shown with a high degree of evidence. Canacinumab (totally human monoclonal antibodies to IL 1 β) is registered in Russia since 2011 for treating CAPS. At the moment research is being conducted to evaluate the efficacy and tolerance to IL 1 inhibitors in patients with other AIDs. The accumulated experience and scarce randomized controlled studies demonstrate a successful usage of IL 1 inhibitors in colchicine-resistant patients with family Mediterranean fever with the cupping of inflammation attacks, reducing the acute phase activity and also in patients with other monogenic (TRAPS, HIDS and others) and multifactorial pathologies (systemic juvenile arthritis, Still disease in adults, gout etc.). Using the IL 1 inhibitors, especially canacinumab, in patients with different AIDs has shown good tolerance and a high efficacy in all patients with no correlation to the age, according to Russian and world research. Thus, canacinumab, thanks to its therapeutic abilities, has broad perspectives in terms of lightening the disease course, improving survival, life quality and the overall prognosis.

Key words: cryopyrin-associated periodic syndromes, periodic syndrome, associated with the tumor necrosis factor receptor gene mutation, treatment, canacinumab, IL 1 inhibitors.

(For citation: Salugina S. O., Fyodorov E. S., Kuzmina N. N., Zakharova E. U. Case of using the inhibitor of interleukin 1 canacinumab in patients with auto inflammatory diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (2): 209–217. doi: 10.15690/pf.v12i2/1285)

ление» был предложен D. Kastner и J.O. Shea в конце XX столетия и с этого времени прочно укрепился в лексиконе врачей [2, 3].

Общими признаками этой группы заболеваний являются периодически повторяющиеся эпизоды лихорадки, полисистемность и повышение острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ и др.). Для большинства АВЗ характерен дебют в детском возрасте, для многих — на первом году и даже в первые недели жизни. Большинство нозологий, относимых в настоящее время к классическим АВЗ, имеют наследственную моногенную природу, т.е. вызваны патологической мутацией одного конкретного гена, которая к настоящему времени расшифрована. АВЗ — болезни естественного (врожденного, антигеннеспецифического) иммунитета, центральным медиатором которых является интерлейкин (Interleukin, IL) 1 β [4–6]. Так, активация Toll-подобных рецепторов (или же их внутриклеточных функциональных аналогов, реагирующих на различные повреждающие факторы) вызывает активацию инфлам-массомы, которая в свою очередь активирует прокаспазу-1. Активная форма — каспаза-1 — трансформирует неактивную форму про-IL 1 β в активную, а после стимуляции рецептора P2X7 происходит выброс активного цитокина во внеклеточное пространство. Таким образом, каждый из указанных этапов является «точкой регуляции» экспрессии IL 1 β [4, 7, 8].

Изначально в группу АВЗ входили несколько редких моногенных врожденных заболеваний, так называемых периодических лихорадок, с частым вовлечением кожи, серозных оболочек, слизистых оболочек, глаз, суста-

вов, лимфатических узлов, желудочно-кишечного тракта и нервной системы. В настоящее время перечень АВЗ уже достаточно широк и регулярно пополняется новыми нозологиями — моногенными и мультифакториальными заболеваниями (табл. 1) — с различным механизмом развития, при которых, возможно, генетический дефект пока не установлен [1, 9].

Проблема АВЗ изучается уже около полувека. Для каждого из АВЗ характерно преобладание и сочетание тех или иных признаков, варьирующих по выраженности, частоте и характеру течения. Патогномоничным является присутствие во время атак повышенного уровня острофазовых маркеров.

Как показывает накопленный клинический опыт, большинство АВЗ имеют тяжелое течение и серьезный прогноз. Лечение таких пациентов представляет большие трудности. Использование в последние десятилетия генно-инженерных биологических агентов (ГИБП) привело к прорыву в лечении АВЗ. По данным ряда исследований с высоким уровнем доказательности, можно практически полностью устранить проявления этих синдромов, ранее считавшихся некурабельными, ведущими к полной инвалидности и смерти пациента.

Принципиально новым подходом к лечению на современном этапе стало использование препаратов, блокирующих функции основного задействованного в процессе аутовоспаления цитокина IL 1. В настоящее время представителями ингибиторов IL 1 являются анакинра (рекомбинантные растворимые антагонисты рецепторов IL 1), рилонацепт (фрагмент рекомбинантного рецеп-

Таблица 1. Клиническая классификация наследственных и мультифакториальных аутовоспалительных заболеваний [9]

| Клинические признаки | Наследственные АВЗ (ген, путь передачи) | Мультифакториальные АВЗ |
|--|---|--|
| Периодические эпизоды воспаления | FMF (<i>MEFV</i> , AP) TRAPS (<i>TNFRSF1A</i> , АД) Гипер-IgD-синдром (<i>MVK</i> , AP) | Синдром Маршалла Рецидивирующий идиопатический перикардит Синдром Молларе (рецидивирующий менингит) |
| Системное воспаление с уртикарной сыпью | CINCA/NOMID (<i>NLRP3</i> , АД) Синдром Макла–Уэльса /FCAS (<i>NLRP3</i> , АД) FCAS2 (<i>NLRP12</i> , АД) | Системный ЮА Болезнь Стилла взрослых Синдром Шнитцлера |
| Стерильное воспаление кожи/костей/суставов | Синдром PAPA (<i>CD2BP1</i> , АД) Синдром DIRA (<i>IL1RN</i> , AP) Синдром DITRA (<i>IL36RN</i> , AP) XPMO (<i>LPIN2</i> , AP) Синдром CAMPS (<i>CARD14</i> , АД) | SAPHO Подагра и псевдоподагра Спондилоартропатия Реактивный артрит Синдром Свита Генерализованный пустулезный псориаз Акродерматит |
| Панникулит/липодистрофия | Синдром Nakajo-Nishimura (<i>PSMB8</i> , AP) Синдром JMP (<i>PSMB8</i> , AP) Синдром CANDLE (<i>PSMB8</i> , AP) | Нейтрофильный панникулит Узловатая эритема и панникулит |
| Воспалительные заболевания кишечника | Раннее начало воспалительного заболевания кишечника (<i>IL10</i> , <i>IL10RA</i> , <i>IL10RB</i>) | Болезнь Крона |
| Гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз (FHL) | FHL1 (неизвестно) FHL2 (<i>PFR1/perforin 1</i> , AP) FHL3 (<i>UNC13D/Munc 13-4</i> , AP) FHL4 (<i>STX11/syntaxin 11</i> , AP) FHL5 (<i>STXB2/syntaxin binding protein</i> , AP) | Системный ЮА — ассоциированный MAS Инфекция — ассоциированный MAS |

Примечание. АВЗ — аутовоспалительные заболевания, АД — аутосомно-доминантный, AP — аутосомно-рецессивный, TRAPS — периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли; ЮА — ювенильный артрит, FMF — семейная средиземноморская лихорадка, MAS — синдром активации макрофагов; FCAS — семейный холодовой аутовоспалительный синдром; XPMO — хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, SAPHO — синдром, включающий синовит, акнэ, пустулез, гиперостоз, остеоит.

Таблица 2. Генно-инженерные биологические препараты, блокирующие функции IL 1

| Препарат | Анакинра | Рилонацепт | Канакинумаб |
|----------------------|--|--|---|
| Тип | Рекомбинантные растворимые антагонисты рецепторов IL 1 | Рекомбинантные растворимые рецепторы IL 1 | Полностью человеческое моноклональное антитело к IL 1β |
| Путь введения | Подкожно | Подкожно | Подкожно |
| Доза | 1–3 мг/кг (макс 100 мг) | - | 2–4 мг/кг |
| Кратность введения | Ежедневно | 1 р в нед | 1 р в 8 нед |
| Регистрация при CAPS | FDA (США) для CINCA/NOMID | FDA (США) 02/2008 г. для лечения CAPS (при CAPS — FCAS или MWS у взрослых и детей старше 12 лет) | FDA (США) 06. 2009 г. при FCAS и MWS у взрослых и детей старше 4 лет; EMEA для лечения всех типов CAPS в 10.2009, в России с 01.2011 г. |

Примечание. FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration), CAPS — криопиринассоциированные периодические синдромы; CINCA/NOMID — хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease); FCAS — семейный холодовой аутовоспалительный синдром (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome); MWS — синдром Макла–Уэльса (Muckle–Wells Syndrome); EMEA — Европейское агентство лекарственных средств.

тора, соединенный с добавочным белком рецептора к IL 1 и иммуноглобулина G к IL 1), канакинумаб (полностью человеческие моноклональные антитела к IL 1β) (табл. 2). Регистрация этих препаратов осуществлена только для криопиринассоциированных периодических синдромов и подагры. Однако, попытки их назначения при различных АВЗ имеются. Рассматриваются также другие, находящиеся на стадии клинических исследований терапевтические опции, связанные с подавлением активности IL 1, включая, например, IL 1α нейтрализацию, каспаза-1 ингибцию [9]. Существующий практический опыт и немногочисленные рандомизированные контролируемые исследования демонстрируют успешное применение ингибиторов IL 1 у колхицинрезистентных пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой с купированием воспалительных атак и снижением острофазовой активности [9–11], а также у больных с другими моногенными (TRAPS, HIDS, синдромом Блау, PAPA, DITRA и др.) и мультифакториальными (системный ювенильный артрит, болезнь Стилла у взрослых, болезнь Бехчета, синдром Шнитцлера, подагра и псевдоподагра, CRMO, SAPHO и др.) заболеваниями [9].

КРИОПИРИНАССОЦИИРОВАННЫЕ ПЕРИОДИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Классическим примером АВЗ могут служить криопиринассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin Associated Periodic Syndromes, CAPS), которые представляют собой группу редких врожденных аутовоспалительных заболеваний, включающую семейный холодовой аутовоспалительный синдром/семейную холодовую крапивницу (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria, FCAS/FCU); синдром Макла–Уэльса (Muckle–Wells Syndrome, MWS), хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID). Развитие указанных выше синдромов, на самом деле представляющих одно заболевание с различной выраженностью клинических признаков,

степенью тяжести патологического процесса и исхода, обусловлено мутацией гена *CIAS1/NLRP3*, кодирующего белок криопирин [12–16].

Тип наследования заболевания — аутосомно-доминантный.

Клинические проявления. Мутация обнаруживается у 60% пациентов с CAPS. Общими в клинической картине CAPS, кроме лихорадки, являются кожные, неврологические, офтальмологические и суставные проявления, которые характеризуются ранним началом (как правило, на первом году жизни) [3, 16].

Лихорадка — эпизодическая, рецидивирующая или персистирующая.

Кожный синдром представляет собой локализованные на различных участках туловища и конечностях уртикарные высыпания, которые могут мигрировать и исчезать в течение суток, а их интенсивность — нарастать в вечернее время. Характер сыпи разнообразен: пятнистая, папулезная, дискоидная. Сыпь напоминает крапивницу, однако по характеру морфологических изменений не является истинно аллергической [16].

Неврологическая симптоматика обусловлена поражением центральной и периферической нервной системы, разнообразна по проявлениям и тяжести в зависимости от варианта CAPS, варьирует от головных болей, нарушения слуха, повышения внутричерепного давления до развития менингита [17]. Нейросенсорная глухота может развиваться в подростковом и взрослом периоде и прогрессировать по мере течения болезни.

Офтальмологические признаки включают конъюнктивит, увеит, иногда отек диска зрительного нерва и его атрофию.

Суставные проявления. Отмечается широкий спектр поражения суставов — от артралгий до тяжелой артропатии (более характерной для CINCA/NOMID) — с вовлечением крупных суставов, чаще коленных, приводящий к гипертрофии с деформацией сустава и функциональным нарушениям, в основе которых лежит прогрессирующая оссификация хряща с формированием кальцификатов в суставах.

Почечные функции. У 25% пациентов с CAPS развивается амилоидоз с наиболее частой локализацией в почках, что нередко служит причиной летального исхода.

Именно этим осложнением обусловлен крайне неблагоприятный прогноз у пациентов с CAPS.

Смертность в подростковом возрасте у пациентов с CINCA/NOMID составляет около 20%, в основном по причине развития инфекционных осложнений или неврологических нарушений.

Лечение. Для лечения пациентов с CAPS в прежние годы применялись противовоспалительные, антигистаминные препараты, традиционные иммуносупрессивные и цитостатические средства (метотрексат, циклоспорин, азатиоприн, циклофосфан), однако, результаты были разочаровывающими. Некоторое улучшение отмечалось при использовании высокодозовой терапии глюкокортикоидами и талидомидом [3, 12, 18]: они в определенной степени могли облегчить проявления и даже прервать атаку, но не меняли течение болезни и прогноз, который у пациентов с синдромом MWS и особенно CINCA/NOMID был печальным. У ряда больных была показана эффективность этанерцепта в отношении суставных проявлений, который, однако, не влиял на сыпь, лихорадку и острофазовые реактанты [19].

Канакинумаб в терапии CAPS. Поскольку IL 1 играет центральную роль в патогенезе CAPS, его блокада является основной терапевтической опцией. Единственно возможным для официального назначения пациентам с CAPS в Российской Федерации в настоящее время является канакинумаб (Иларис, Новартис Фарма АГ, Швейцария). В 2009 г. препарат зарегистрирован Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA; США) для лечения FCAS и MWS, EMEA с 4-летнего возраста, в России для лечения CAPS — в 2011 г. Препарат вводится подкожно 1 раз в 8 нед. Доза для детей в возрасте старше 4 лет с массой тела ≥ 15 кг и ≤ 40 кг составляет 2 мг/кг, при весе $\geq 7,5$ кг и < 15 кг — 4 мг/кг. У пациентов с массой тела ≥ 40 кг препарат вводят подкожно в дозе 150 мг.

Канакинумаб связывается с растворимым IL 1 β и нейтрализует его биологические функции — блокирует связывание с рецептором IL 1. Уровень продукции IL 1 β у больных CAPS в 5 раз превышает таковой у здоровых, чем и обусловлено значительное нарастание острофазовых воспалительных маркеров (СРБ, SAA) в крови. Снижение уровня IL 1 β приводит к нормализации показателей воспалительных маркеров. Канакинумаб не связывается и не инактивирует ни IL 1 α , ни IL 1RA [9, 20, 21].

Рандомизированные контролируемые исследования по применению канакинумаба у пациентов с CAPS немногочисленны [9, 20–27]. Н. Lachmann с соавт. [23] опубликовали результаты многоцентрового 48-недельного двойного слепого рандомизированного исследования (третья фаза) по оценке эффективности канакинумаба у пациентов с CAPS. Исследование состояло из 3 частей. В первую были включены 35 пациентов в возрасте от 4 до 75 лет с массой тела от 15 до 100 кг. На первом открытом этапе путем одной подкожной инъекции больные с весом > 40 кг получали по 150 мг/кг, ≤ 40 кг — по 2 мг/кг. Эффект оценивался на 15-й день и через 8 нед, после чего больные включались в следующую фазу исследования, получая канакинумаб в дозе 150 мг ($n = 15$) или плацебо ($n = 16$)

каждые 8 нед до 24-й нед. По завершении второй фазы или при обострении пациенты ($n = 31$) в третьей открытой фазе получали вдвое большую дозу по сравнению с первым этапом. У всех пациентов в первой открытой фазе в течение 24 ч были купированы все симптомы заболевания, 97% имели полный ответ к 15-му дню после инъекции. По завершении начальной фазы оставшиеся пациенты ($n = 31$) были рандомизированы во вторую фазу: у 15 больных, получавших канакинумаб, зафиксирована клиничко-лабораторная ремиссия; у 13 из группы плацебо — обострение в течение 100 дней и нарастание уровня маркеров воспаления. К концу исследования у 30 пациентов из 31 признаки активности отсутствовали или были минимальными. Сыпь исчезла у 94%. Выработки антител к канакинумабу не обнаружено.

В исследовании J.B. Kuemmerle-Deschner (третья фаза) канакинумаб получали 166 взрослых и детей с CAPS [24]. Полный ответ был получен у 78% больных в течение 8 дней. У пациентов с неполным ответом и остаточными проявлениями (24,1%), среди которых преобладали дети и пациенты с тяжелым CAPS-фенотипом, дозу увеличивали до 600 мг, или 8 мг/кг; у некоторых сокращали интервал между введениями. При длительном наблюдении у 90% пациентов обострений не отмечалось.

В исследовании R. Goldbach-Mansky с соавт. 6 пациентов в возрасте 11–34 лет с CINCA/NOMID получали препарат по 150 мг (2 мг/кг) или 300 мг (4 мг/кг) каждые 4–8 нед [25]. При необходимости дозу повышали до 600 мг (8 мг/кг). У 5 отмечалась ремиссия в соответствии с оценкой пациента. Однако, сохраняющееся повышение уровня СРБ у 1, персистирующий лейкоцитоз в спинномозговой жидкости у 5, прогрессирование снижения слуха у 1 послужили основанием для увеличения дозы до 8 мг/кг у всех пациентов. Переносимость препарата как у взрослых, так и у детей была хорошей.

О необходимости регулирования и увеличения дозы канакинумаба у тяжелых пациентов с CINCA/NOMID сообщает и R. Caorsi [26]. Опубликованные результаты о применении канакинумаба у 13 пациентов с CAPS демонстрируют необходимость увеличения дозы и сокращения интервалов между введениями.

Опорными точками для контроля, кроме общевоспалительных проявлений, служат также оценка динамики глазных нарушений, аудиограммы, функции почек; магнитно-резонансная томография головного мозга. Эффективность канакинумаба в аспекте воздействия на нарушения слуха была исследована у 63 пациентов [24]: улучшение отмечено у 13, а также отсутствие прогрессирования снижения слуха (у 29) и жалоб на снижение слуха в период наблюдения. К сожалению, данные о влиянии канакинумаба на тяжелую артропатию, глазные и ЦНС-проявления, а также на обратное развитие амилоидоза и другие симптомы крайне малочисленны и неубедительны.

Результаты изучения отдаленной безопасности применения канакинумаба продемонстрированы в работе Н. Hoffman с соавт. у 234 пациентов [27]: нежелательные явления развились у 27,8%. Наиболее распространенными были инфекции верхних дыхательных путей (13,2%) и мочеполового тракта. Серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 8,5%.

TRAPS-СИНДРОМ

TRAPS (TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome) — периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли, — также является классическим представителем АВЗ. Примечательно, что в основу концепции аутовоспаления, сформулированную выдающимся американским исследователем D.L. Kastner с соавт., были заложены сведения именно о TRAPS-синдроме [28, 29]. Первоначально TRAPS был описан в 1982 г. на примере большой ирландской семьи и получил название семейной ирландской лихорадки по аналогии с семейной средиземноморской лихорадкой [29–32]. В последующем случаи TRAPS были выявлены в самых разных, как европейских, так и неевропейских (афроамериканцы, пуэрториканцы, арабы), этнических группах [3, 33].

TRAPS — моногенное заболевание, вызванное мутацией гена *TNFRSF1A*, расположенного на коротком плече хромосомы 12 (12p13) [30]. На сегодняшний день известно более 100 мутаций гена *TNFRSF1A*, ассоциированных с развитием TRAPS [28, 33]. Все они располагаются в тех участках гена, которые кодируют внеклеточную часть молекулы рецептора. Подавляющее большинство мутаций расположено в экзонах 2, 3, 4, кодирующих первые два N-терминально расположенных цистеинобогатых домена (CRD1 и CRD2) молекулы рецептора 55 кДа.

Тип наследования — аутосомно-доминантный. Фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) α является важнейшим провоспалительным цитокином, продуцируемым главным образом моноцитами/макрофагами, лимфоцитами, NK-клетками, полиморфно-ядерными лейкоцитами [3, 32].

Патогенез. Механизмы патогенеза TRAPS раскрыты не полностью. Ведущими являются следующие гипотезы [34–36]:

- мутации приводят к нарушению металлопротеиназ-зависимого расщепления молекулы рецептора и ее слушивания за счет этого с поверхности клетки, результатом чего становится снижение содержания pTNF — естественного антагониста молекулы лиганда — в биологических жидкостях, в первую очередь в сыворотке крови. Именно такой механизм экспериментально продемонстрирован для некоторых мутаций (C33Y, T50M, C52F) [34–36];
- снижение TNF α -индуцированного апоптоза нейтрофилов и фибробластов (для мутаций, затрагивающих цистеиновые остатки молекулы рецептора), а также нарушение движения молекулы рецепторов I из цитоплазмы к клеточной поверхности.

Отметим, что последняя гипотеза становится преобладающей. Продemonстрировано, что мутантная молекула pTNF55 с измененной укладкой пептидной цепи накапливается в эндоплазматическом ретикулуле, воспринимается как внутренний фактор повреждения, то есть как провоспалительный стимул, приводит к нарушению функции митохондрий с усилением продукции активных форм кислорода, а также к снижению порога чувствительности к внешним стимулам естественного иммунитета (например, к липополисахариду грамотрицательных бактерий),

результатом чего становится гиперпродукция других провоспалительных цитокинов [34, 36].

Возраст начала заболевания варьирует от 2 нед жизни до 53 лет, но чаще дебют развивается в среднем в возрасте 3 лет; случаи начала заболевания во взрослом периоде нередки, что отличает TRAPS от большинства других АВЗ. Атаки лихорадки характеризуются значительной продолжительностью — от 1–3 до 5–6 нед, средний промежуток между атаками — 21 день, но может варьировать в широких пределах (описаны случаи коротких интервалов — 2–3 дня) [3, 10, 12, 16, 32, 34].

Клинические проявления. Атаки заболевания характеризуются фебрильной лихорадкой, сопровождающейся сыпью (эритематозной, макулопапулезной, кольцевидной, уртикарной), конъюнктивитом, периорбитальной эритемой (часто односторонней) с отеком, иногда увеитом, миалгиями, артралгиями, болями в животе. В редких случаях отмечается неэрозивный артрит, затрагивающий, как правило, крупные суставы. Одно из характерных отличительных клинических проявлений TRAPS — центробежные миалгии, морфологической основой которых является фасциит, выявленный при помощи магнитно-резонансной томографии. Часто над зоной миалгий располагается распространяющаяся центробежная эритема [3, 10, 34, 37]. Самое грозное осложнение TRAPS — развитие амилоидоза почек — отмечается у 24% пациентов с мутациями, затрагивающими цистеиновые остатки, и только у 2% больных с иным типом мутаций [34, 37, 38].

Лечение. До начала эры ГИБП в лечении TRAPS для купирования приступов использовали нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды в дозах свыше 20 мг в сут [3, 32]. Подобный подход допустим и в настоящее время при легких случаях заболевания, редких атаках и наличии мутации, не затрагивающей цистеиновые остатки в молекуле белка, когда риск развития амилоидоза невелик. Однако, необходимо помнить, что такая терапия является, по сути, симптоматической и не влияет на прогноз заболевания. Эффект колхицина при TRAPS значительно ниже, чем при семейной средиземноморской лихорадке; при использовании препарата у пациентов с TRAPS отмечается значительное количество терапевтических неудач, но в то же время существуют данные о его эффективности у ряда больных [3, 39]. С появлением ГИБП первыми препаратами, которые стали применяться для лечения TRAPS, были TNF α -ингибиторы. Препараты, представляющие собой моноклональные антитела к TNF α (инфликсимаб, адалимумаб), продемонстрировали неудовлетворительную эффективность и даже служили причиной обострения симптоматики [37]. Применение препарата на основе рекомбинантных рецепторов (этанерцепт) было значительно более успешным, приводило к улучшению состояния или ремиссии заболевания у большей части пациентов, однако в процессе лечения развивалась вторичная неэффективность (в среднем через 3,3 года) [37, 40, 41]. Наиболее эффективными среди ГИБП у пациентов с TRAPS оказались ингибиторы IL 1 [11, 29, 37]. Они приводили, с одной стороны, к быстрому купированию воспалительных проявлений, урежению атак, с дру-

гой — к предотвращению и даже регрессии амилоидоза [37]. Наибольший опыт в мире накоплен по применению препарата анакина, представляющего собой рекомбинантные антагонисты рецепторов к IL 1. Большинство пациентов с исходно успешным применением этанерцепта в силу его вторичной неэффективности в последующем требовали перевода на IL 1-ингибитор анакинру. Первичная или вторичная неэффективность у пациентов с TRAPS крайне редко становилась причиной отмены указанного препарата. Имеются единичные сведения о хороших результатах при использовании тоцилизумаба у пациентов с TRAPS [33, 37]. Накапливается опыт успешного применения моноклональных антител к IL1 β — канакинумаба, одним из преимуществ которого является введение 1 раз в 8 нед (в отличие от ежедневных инъекций анакинры) [11, 29, 33, 37, 40–43]. Опубликованные M. Gattorno и соавт. [42] результаты 33-месячного открытого исследования по оценке эффективности и безопасности канакинумаба у 20 пациентов с TRAPS показали наступление клинической ремиссии у всех участников на 15-й день введения препарата. Следует отметить, что после отмены препарата обострение заболевания развилось в сроки от 71,5 до 121,5 дня, то есть период отсутствия проявлений болезни был достаточно долгим, что,

вероятно, может послужить поводом для обсуждения кратности введения препарата у некоторых больных. Нежелательные явления отмечались нечасто и были представлены у большинства инфекциями респираторного тракта.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Использование канакинумаба у пациентов с АВЗ в России находится на начальных этапах и представлено единичными участниками исследований. В настоящей публикации приводим опыт Медико-генетического научного центра по применению ингибитора IL 1 канакинумаба у пациентов, страдающих CAPS и TRAPS. В исследование были включены 7 пациентов с CAPS: 4 — с MWS, 2 — с CINCA/NOMID, 1 — с синдромом TRAPS.

Характеристика больных (табл. 3): 5 пациентов женского пола в возрасте от 3,5 до 41 года, 2 — мужского, из них один в возрасте 9 лет (с TRAPS) и один 18-летний (с CINCA/NOMID). Две пациентки — дочь (18 лет) и мать (41 год) — представляют семейный случай MWS. Давность заболевания — от 3,5 до 33 лет. У всех проведен молекулярно-генетический анализ на мутации генов *NLRP3* (*CIAS1*), *TNFRSF1A*, *MVK*. У 4 больных с MWS выявлены мутации гена *NLRP3* (Thr436Ile и Thr438Ile, Thr350Met у матери и дочери); двое с клинически достоверным фено-

Таблица 3. Клинико-генетическая характеристика пациентов, получающих канакинумаб

| Параметры | Д.В., 3,5 г | К.Ю., 6 л | М.Т., 18 л | М.В., 41 г | П.Л., 9,5 г | В.А., 18 л | В.Д., 9 л |
|---------------------------|------------------|-------------|---------------------|------------------|--------------------------------|---|----------------------------------|
| Возраст дебюта | С рождения | 1 мес | 10 мес | 7 лет | С рождения | С рождения | 6 мес |
| Диагноз | MWS | MWS | MWS | MWS | CINCA/ NOMID | CINCA/NOMID | TRAPS |
| Лихорадка | + | + | + | + | + | + | + |
| Сыпь | + | + | + | + | + | + | + |
| Глазные симптомы | Конъюнктивит | - | Конъюнктивит, увеит | Конъюнктивит | Застой диска зрительного нерва | Хориоретинит, Частичная атрофия диска зрительного нерва | - |
| Нейросенсорная тугоухость | - | - | - | + | - | + | - |
| Суставы | Артралгии/артрит | - | Артралгии/артрит | Артралгии/артрит | Артралгии/артрит | Артралгии/артрит | Артралгии |
| ЦНС | - | - | - | - | - | Гидроцефалия, множественные арахноидальные кисты | Серозный менингит, судороги |
| Другие признаки | - | - | - | - | Задержка физического развития | Задержка физического/психического развития | Боли в животе, рвота, перикардит |
| Острофазовые маркеры | + | + | + | + | + | + | + |
| Мутация | Thr436Ile | Thr438Ile | Thr350Met | Thr350Met | Нет | Нет | pHis51Tyr |
| Лечение | Ответ на лечение | | | | | | |
| А/б | Без эффекта | Без эффекта | Без эффекта | Без эффекта | Без эффекта | Без эффекта | Без эффекта |
| ГК | Без эффекта | Нет данных | Неполный | Неполный | Нет данных | Нет данных | Неполный |
| НПВП | Без эффекта | Без эффекта | Без эффекта | Без эффекта | Без эффекта | Без эффекта | Без эффекта |

Примечание. А/б — антибактериальные препараты; ГК — глюкокортикоиды, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Рис. 1. Кожные изменения до лечения канакинумабом у пациента с CINCA/NOMID



типом CINCA/NOMID были негативны по мутациям. У больного TRAPS выявлена мутация pHis51Tyr. Ни у одного не было обнаружено мутации гена MVK. У всех пациентов до назначения канакинумаба присутствовали какие-либо признаки активного заболевания: сыпь (у 7) (рис. 1); лихорадка (у 7); глазные симптомы в виде конъюнктивита (у 3), увеита (у 5); нейросенсорная тугоухость (у 2); суставные проявления (у 6); поражения ЦНС (у 2; у 1 — в анамнезе); боли в животе, рвота в анамнезе (у 1 с TRAPS); отставание в физическом развитии у пациентов с CINCA/NOMID (у 1 с нарушением интеллектуального развития и когнитивных функций); повышение уровня острофазовых маркеров (у 7).

Сопутствующая терапия. Одна больная с MWS и одна — с TRAPS на момент исследования принимали глюкокортикоиды в дозе 0,1 и 0,7 мг/кг в сут, остальные получали нестероидные противовоспалительные препараты симптоматически. В течение предыдущих лет забо-

левания практически все больные получали какие-либо антиревматические препараты, в том числе глюкокортикоиды, азатиоприн, циклоспорин А, колхицин и другие, которые не оказывали должного эффекта. У одной пациентки с CINCA/NOMID была предпринята попытка назначения TNF-ингибитора адалимумаба, приведшая к ухудшению состояния. Канакинумаб был назначен в дозе 4 мг/кг при весе до 15 кг, 2 мг/кг — при весе более 15 кг; вводился подкожно каждые 8 нед. К настоящему времени терапия проводится в течение 1,5 лет, максимально выполнено 10 инъекций.

Результаты. На фоне лечения канакинумабом у всех пациентов в течение нескольких суток отмечено достоверное клиническое улучшение: нормализация самочувствия, купирование лихорадки, исчезновение сыпи, уменьшение выраженности лимфаденопатии и гепатоспленомегалии, купирование или уменьшение выраженности глазных симптомов, улучшение слуха (рис. 2), снижение уровня острофазовых маркеров (рис. 3–5), существенное улучшение настроения. Эффект одинаковой выраженности сохранялся у всех участников исследования на протяжении всего периода наблюдения. Тем не менее, сохранялся умеренно повышенный уровень острофазовых маркеров (СРБ, СОЭ) у самого тяжелого пациента с CINCA/NOMID с длительным периодом болезни. У двух пациенток, получавших глюкокортикоиды, последние удалось полностью отменить, при этом исчезли проявления имевшего место ранее медикаментозного синдрома Иценко–Кушинга. Переносимость терапии в целом была хорошей. У двух пациентов зарегистрированы нежелательные явления: у девочки с MWS — кожные изменения в виде кольцевидной гранулемы, которые после детального обследования и исключения всех возможных причин были расценены как проявление грибковой инфекции (на фоне антигрибковой терапии отмечено достоверное улучшение, после чего временно приостановленная терапия канакинумабом была продолжена); у больного TRAPS — рецидивирующий фурункулез на фоне первых трех инъекций канакинумаба, расцененный как нежелательные явления на фоне терапии кана-

Рис. 2. Динамика степени выраженности нейросенсорной тугоухости на фоне лечения канакинумабом у пациента с CINCA/NOMID
А) нейросенсорная тугоухость 2-й степени до начала терапии;
Б) нейросенсорная тугоухость 1-й степени на фоне терапии



Рис. 3 А, Б. Динамика лабораторных маркеров воспаления на фоне лечения канакинумабом у пациентов с синдромом Макла–Уэльса

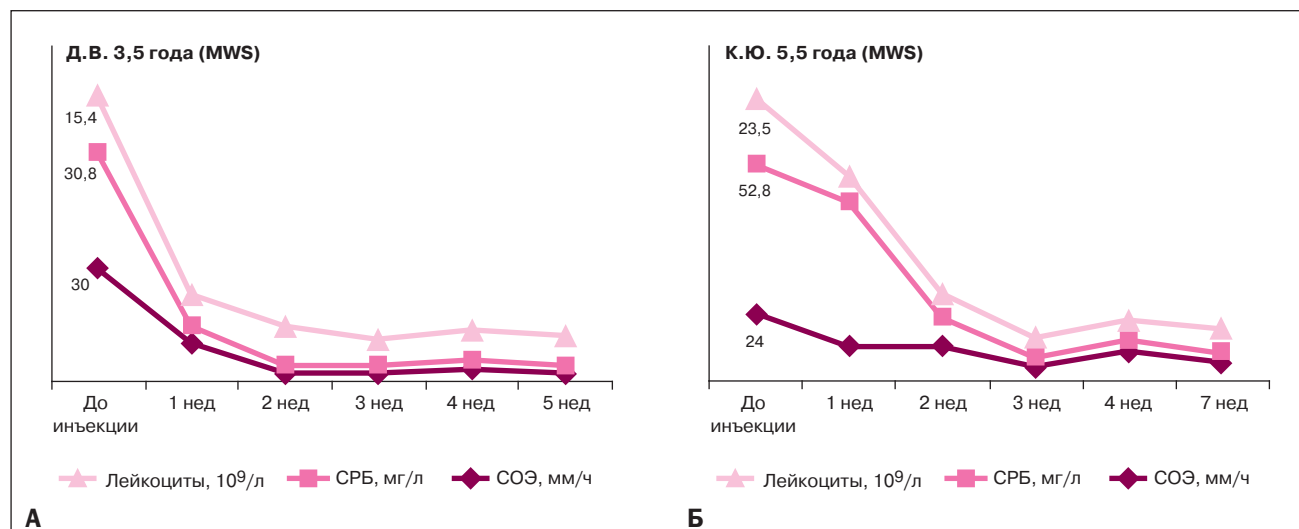


Рис. 4 А, Б. Динамика лабораторных маркеров воспаления на фоне лечения канакинумабом у пациентов с CINCA/NOMID

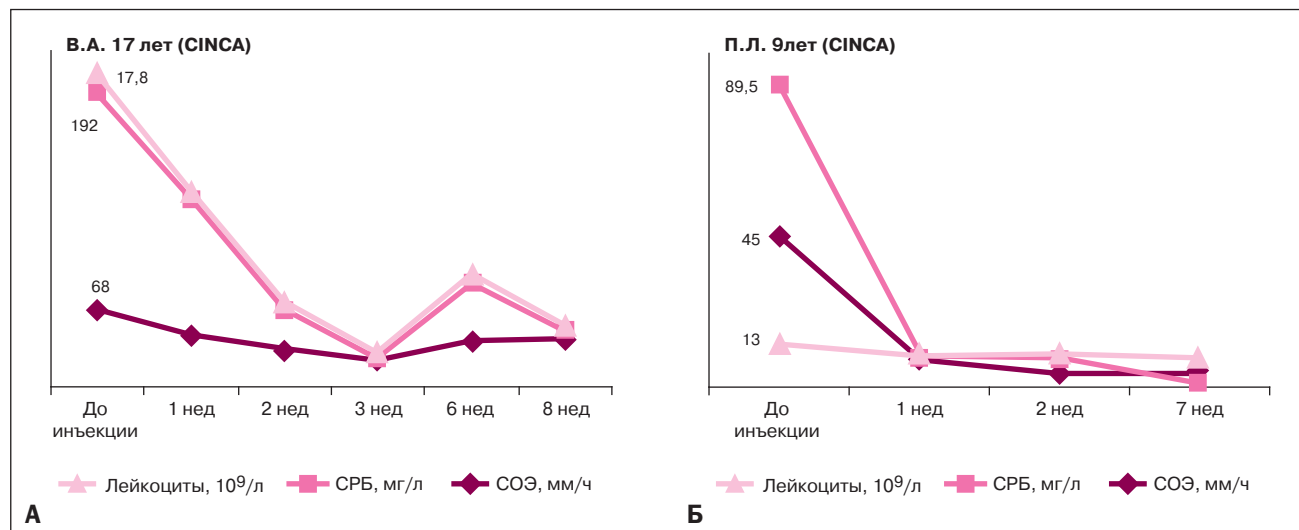
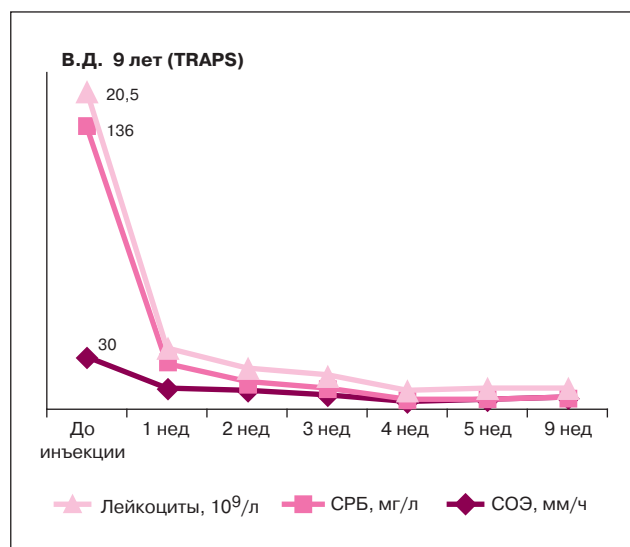


Рис. 5. Динамика лабораторных маркеров воспаления на фоне лечения канакинумабом у пациента с TRAPS



кинамабом (фурункулез отвечал на стандартную терапию и в дальнейшем не рецидивировал). Других нежелательных эффектов не выявлено. В период применения препарата практически у всех детей и взрослых наблюдали некоторую эйфоричность, возбудимость и расторможенность, значительное повышение эмоционального фона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Federici S., Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Practice and Research Clin. Rheumatol.* 2014; 28: 263–276.
2. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biol. Ateneo Parmense.* 2004; 75: 92–99.
3. Кузьмина Н.Н., Салугина С.О., Федоров Е.С. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Учебно-методическое пособие. М.: ИМА–ПРЕСС. 2012. 104 с.
4. Dinarello C. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *JEM.* 2005; 201: 1355–1359.
5. Simon A., van der Meer J.W.S. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary inflammatory syndromes. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007; 292: 86–98.

Подобные нежелательные явления не выглядели неожиданными, поскольку с гиперпродукцией IL 1 β ассоциируются в том числе патологическая слабость, утомляемость, сонливость и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, небольшой опыт Центра по применению канакинумаба у пациентов с CAPS и TRAPS показал высокую эффективность и хорошую переносимость препарата. Более медленным оказалось снижение острофазовых маркеров у пациента с синдромом CINCA/NOMID — наиболее тяжелым представителем CAPS. Результаты лечения лишней раз подтвердили концепцию роли IL 1 β как ключевого фактора в патогенезе CAPS, а также других АВЗ. Эффект от применения канакинумаба можно оценить как отличный у всех больных независимо от их возраста. Серьезных нежелательных явлений не отмечено. Применение ингибиторов IL 1 у пациентов с различными вариантами АВЗ имеет широкие терапевтические возможности в перспективе облегчения течения болезни, улучшения выживаемости, качества жизни и общего прогноза.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

6. Goldbach-Mansky R., Kastner D.L. Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implication for common illnesses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124: 1141–1151.
7. Dinarello C. A Signal for the Caspase-1 Inflammasome Free of TLR. *Immun.* 2007; 26: 383–385.
8. Drenth J.P.H., van der Meer W.M. The Inflammasome A Linbacker of Innate Defense. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 730–732.
9. Federici S., Martini A., Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multifactorial autoinflammatory diseases. *Frontiers in Immunology.* 2013; 4: 351.
10. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2014; 13: 55–64.

11. Ter Haar N., Lachmann H.J., Ozen S., Woo P., Uziel Y., Modesto C., Kone-Paut I. Treatment of autoinflammatory disease: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: 678–685. URL: <http://mf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infefers/index.php> (available: 14.04.2015).
12. Kuijk L.M., Hoffman H.L., Neven B., Frenkel J. Episodic Autoinflammatory Disorders in Children. In *Handbook of Systemic Autoimmune Disease. Pediatrics in Systemic Autoimmune Disease*. Eds. R. Cimas, Lehman T. New York: Elsevier Saunders. 2008. V. 6. P. 119–135.
13. Feldman J., Prieur A.M., Quartier P., Berquin P., Certain S., Cortis E., Teillac-Hamel D., Fischer A., de Saint Basile G. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71: 198–203.
14. Hoffman H.M., Mueller J.L., Broide D.H., Wanderer A.A., Kolodner R.D. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat. Genet.* 2001; 29: 915–921.
15. Cuisset L., Jeru I., Dumont B., Fabre A., Cochet E., Bozec J., Delpech V., Amselem S., Touitou I., and the French CAPS study group. Mutation in the autoinflammatory cryopyrin associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 495–499.
16. Barron K., Athreya B., Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. In: *Textbook of pediatric rheumatology*. Ed. Cassidy J.T. New York: Elsevier Saunders. 2011. P. 642–660.
17. Kitley J.L., Lachmann H.J., Pinto A., Ginsberg L. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology*. 2010; 2074 (16): 1267–1270.
18. Yu J.R. and Leslie K.S. Cryopyrin Associated Periodic Syndrome: An Update on Diagnosis and Treatment Response. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2011; 11 (1): 12–20.
19. Federico G., Rigante D., Pugliese A.L., Ranno O., Catania S., Stabile A. Etanercept induces improvement of arthropathy in chronic infantile neurological cutaneous articular (CINCA) syndrome. *Scand. J. Rheumatol.* 2003; 32: 312–314.
20. Kuemmerle-Deschner J., Haug I. Canakinumab in patients with cryopyrin associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Ther. Adv. Musculoskel Dis.* 2013; 5 (6): 315–319.
21. Toker O., Hashkes P.J. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin associated periodic syndrome (CAPS). *Biologics: Targets & Therapy*. 2010; 4: 131–138.
22. Bonner J., Lloyd P., Lowe P., Lowe P., Golor G. PK/PD, safety and tolerability of a human anti-IL-1 β monoclonal antibody (ACZ885) in healthy subjects. Annual Congress of the European Respiratory Society. 2006. Abstract 748.
23. Lachmann H., Kone-Paut I., Kuemmerle-Deschner G.B., Leslie K.S., Hachulla E., Quartier P., Gitton X., Widmer A. Use of canakinumab in the cryopyrin associated periodic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2416–2425.
24. Kuemmerle-Deschner J.B., Hachulla E., Gartwright R., Hawkins P.N., Tran T.A., Bader-Meunier B., Hoyer J., Gattorno M., Gul A., Smith J., Leslie K.S., Jimenez S., Morell-Dubois S., Davis N., Patel N., Widmer A., Preiss R., Lachmann H.J. 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; 70 (12): 2095–2102.
25. Goldbach-Mansky R., Sibley C., Felix S., Dailey N.J., Canina S.W., Gelabert A., Jones J., Rubin B.I. Efficacy and safety of canakinumab in patients with NOMID/CINCA. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (Suppl. 3): 291.
26. Caorsi R., Lepore L., Zulian F., Alessio M., Stabile A., Insalaco A., Finetti M., Battagliese A., Martini G., Bibalo C., Martini A., Gattorno M. 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; 15 (1): 33.
27. Hoffman H., Kuemmerle-Deschner J., Hawkins P. et al. Safety of canacinumab in a large cohort of patients with cryopyrin associated periodic syndrome: results from the confident registry. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (10): 78.
28. Galon J., Aksentijevich I., McDermott F., O'Shea J.J., Kastner D.L. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr. Opin. Immunol.* 2000; 12: 479–486.
29. Williamson L.M., Hull D., Mehta R., Reeves W.G., Robinson B.H., Toghill P.J. Familial Hibernian fever. *Q. J. Med.* 1982; 51: 469–480.
30. Lachmann H.J., Papa R., Gerhold K., Obici L., Touitou I., Cantarini L., Frenkel J., Anton J., Kone-Paut I., Cattalini M., Bader-Meunier B., Insalaco A., Hentgen V., Merino R., Modesto C., Toplak N., Berendes R., Oze S., Cimas R., Jansson A., Brogan P.T., Hawkins P.N., Ruperto N., Martini A., Woo P., Gattorno M. 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; 73: 2160–2167. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184368.
31. Aksentijevich I., Galon J., Soares M., Mansfield E., Hull K., Oh H.H., Goldbach-Mansky R. The tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 692: 301–314.
32. Drenth G., van der Meer G.W. Hereditary Periodic fever. *New Engl. J. of med.* 2001; 345: 1748–1757.
33. Jesus A.A., Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin. Immunol.* 2013; 147 (3): 155–174. doi:10.1016/j.clim.2013.03.016
34. Cantarini L., Lucherini O.M., Muscari I., Frediani B., Galeazzi M., Brizi M.G., Simonini G., Cimaz R. Tumor necrosis factor receptor — associated syndrome (TRAPS): State of the art and future perspectives. *Autoimmunity Rev.* 2012; 12: 38–43. DOI 10.1016/j.autrev.2012.07.020
35. Aganna E., Hammond L., Hawkins P.N. et al. Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome phenotypes. *Art. Rheum.* 2003; 48: 2632–2644.
36. Aksentijevich I., Galon J., Soares M., Mansfield E., Hull K., Oh H.H., Goldbach-Mansky R. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 692: 301–314.
37. Caso F., Rigante D., Vitale A., Lucherini O.M., Costa L., Atteno M., Compagnone A., Caso P., Frediani B., Galeazzi M., Punzi L., Cantarini L. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Intern. J. of Rheum.* 2013; 2013: 513782. DOI 10.1155/2013/513782.
38. Dode C., Cuisset L., Delpech M., Grateau G. TNFRSF1A associated periodic syndrome (TRAPS), Muckle-Wells syndrome (MWS) and renal amyloidosis. *J. Nephrol.* 2003; 16: 435–437.
39. Hull K.M., Drewe E., Aksentijevich I., Singh H.K., Wong K., McDermott E.M., Dean J., Powell R.J., Kastner D.L. The TNF receptor associated autoinflammatory syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorders. *Medicine (Baltimore)*. 2002; 81: 349–368.
40. Bulua A.C., Mogul D.B., Aksentijevich I., Singh H., He D.Y., Muenz L.R., Ward M.M., Yarboro C.H., Kastner D.L., Siegel R.M., Hull K.M. Efficacy of Etanercept in the Tumor Necrosis Factor Receptor — Associated Periodic Syndrome: A Prospective Open Label, Dose Escalation Study. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 908–913. doi: 10.1002/art.33416
41. Caorsi R., Federici S., Gattorno M. Biologic drugs in autoinflammatory syndromes. *Autoimmunity Rev.* 2012; 12: 81–86.
42. Gattorno M., Obici L., Meini A., Tormey V., Abrams K., Davis N., Andrews C., Lachmann H.J. Efficacy and safety of Canakinumab in patients with TNF receptor associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (10): 322.
43. Brizi M.G., Galeazzi M., Lucherini O.M., Cantarini L., Cimaz R. Successful treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with canacinumab. *Ann. of Intern. Med.* 2012; 156 (12): 907–908.