

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 14.01.2022
Принята к печати 24.01.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-88-92

Криопирин-ассоциированный периодический синдром с оценкой эффективности и безопасности терапии анакинрой: опыт одного Центра

А.Л. Козлова, В.И. Бурлаков, З.А. Нестеренко, В.О. Блудова, Е.В. Райкина, Т.В. Варламова, М.А. Курникова, А.А. Моисеева, С.А. Дибирова, Н.Ю. Кан, А.Л. Хорева, А.А. Роппельт, Д.А. Юхачева, Е.В. Дерипапа, Ю.А. Родина, О.А. Швеи, Е.А. Деордиева, Н.Б. Кузьменко, А.А. Мухина, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Козлова Анна Леонидовна,
канд. мед. наук, старший научный
сотрудник отдела оптимизации лечения
иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: annamax-99@mail.ru

Целью данного исследования явилось проведение анализа клинических, лабораторных и молекулярно-генетических данных 20 пациентов (9 мальчиков и 11 девочек) с диагнозом «криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS)» с оценкой эффективности и безопасности терапии 6 пациентов ингибитором рецептора интерлейкина-1 – анакинрой. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях. Возраст манифестации симптомов CAPS составил от 0 до 27 месяцев (медиана – 2 месяца). В клинических проявлениях преобладали лихорадка, сыпь, поражение центральной нервной системы, опорно-двигательного аппарата. Во время приступа у всех 20 пациентов было отмечено повышение острофазовых белков крови. Во всех случаях у больных выявлена гетерозиготная мутация в гене *NLRP3* с наибольшей частотой локализации в 3-м экзоне (17/20). Терапия анакинрой была инициирована 6/20 больным. У всех 6 пациентов на фоне терапии анакинрой отмечена стабилизация состояния, у 5/6 больных – лекарственная ремиссия.

Ключевые слова: аутовоспалительный синдром, криопирин-ассоциированный периодический синдром, семейная холодовая крапивница, синдром Макла–Веллса, хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание, *NLRP3*, периодические синдромы, дети

Козлова А.Л. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 88–92.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-88-92

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 14.01.2022
Accepted 24.01.2022

Cryopyrin-associated periodic syndrome assess the efficacy and safety of anakinra therapy: a single center experience

A.L. Kozlova, V.I. Burlakov, Z.A. Nesterenko, V.O. Bludova, E.V. Raykina, T.V. Varlamova, M.A. Kurnikova, A.A. Moiseeva, S.A. Dibirova, N.Yu. Kan, A.L. Horeva, A.A. Roppelt, D.V. Yukhacheva, E.V. Deripapa, Yu.A. Rodina, N.B. Kuzmenko, A.A. Mukhina, G.A. Novichkova, A.Yu. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Anna L. Kozlova,
Cand. Med. Sci., a senior researcher
at the Department of Treatment
Optimization for Immunodeficiencies,
Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: annamax-99@mail.ru

The aim of this study was to analyze the clinical, laboratory and molecular genetic data of 20 patients (9 boys, 11 girls) diagnosed with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) with an assessment of the efficacy and safety of therapy in 6 patients with an inhibitor of the interleukin-1 receptor – anakinra. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPHOI. The patients' parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. The age of CAPS manifestation ranged from 0 to 27.0 months (median – 2 months). The clinical manifestations were dominated by fever, rash, lesions of the central nervous system, musculoskeletal system. During the attack, all 20 patients had an increase acute phase proteins of blood. All patients had heterozygous mutation in the *NLRP3* gene, with the highest frequency of localization in exon 3 (17/20). 6/20 patients were initiated on anakinra therapy. All 6 patients who have been treated of anakinra enough to assess the effect of the treatment, drastic improvement of the condition was noted, but only in 5/6 patients achieved full remission.

Key words: autoinflammatory syndrome, cryopyrin-associated periodic syndrome, familial cold autoinflammatory syndrome, Muckle-Wells syndrome, chronic infantile onset neurologic cutaneous articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease, *NLRP3*, periodic syndromes, children

Kozlova A.L., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 88–92.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-88-92

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS) включают в себя 3 клинических фенотипа с возрастающей степенью тяжести: семейный холодовой аутовоспалительный синдром (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS),

синдром Макла–Веллса (Muckle–Wells syndrome, MWS) и хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром (chronic infantile onset neurologic cutaneous articular, CINCA)/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (neonatal onset multisystem inflammatory disease,

NOMID) [1–3]. Эпизоды лихорадки, крапивницы, боли в суставах и повышение острофазовых белков крови беспокоят при всех формах CAPS. Более легкая форма CAPS – FCAS, характеризуется эпизодами макулопапулезной сыпи, сопровождающейся повышением температуры тела, недомоганием, артралгией, миалгией, реже – конъюнктивитом. MWS имеет сходные с FCAS симптомы, но клинические проявления и лабораторные признаки воспаления обычно присутствуют почти постоянно. У пациентов прогрессируют лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, а также снижение слуха, являющееся следствием кохлеарного воспаления. Помимо нарушения качества жизни и задержки роста прогноз определяется поражением глаз, нарушением слуха и развитием амилоидоза внутренних органов [3, 4].

Самая тяжелая форма CAPS – CINCA/NOMID, характеризуется неонатальным или ранним младенческим началом и сопровождается лихорадкой, крапивницей, конъюнктивитом, признаками асептического менингита и повышенного внутричерепного давления, болями в суставах и черепно-лицевым дисморфизмом (рисунок 1). Кроме того, у этих пациентов наблюдаются прогрессирующая сенсорная потеря слуха, нарушение зрения из-за

Рисунок 1
Лицевой дисморфизм у пациента с синдромом CINCA/NOMID

Figure 1
Facial dysmorphism in a patient with CINCA/NOMID syndrome



хронического отека диска зрительного нерва и когнитивные нарушения. Примерно 20% пациентов с синдромом CINCA/NOMID не доживают до взрослого возраста без лечения [5, 6].

Причиной развития CAPS является гетерозиготная мутация в гене *NLRP3*, кодирующем криопирин, которая приводит к активации каспазы-1 и переходу интерлейкина (IL)-1 β в активную форму [7]. Передача сигнала через рецептор IL-1 имеет важное значение в патогенезе CAPS, что было подтверждено в ряде исследований у пациентов с данным заболеванием, получавших рекомбинантный антагонист рецептора IL-1 – анакинру [4, 5, 8, 9].

С 2012 г. анакинра одобрена для лечения NOMID в США, с 2013 г. – для всех типов CAPS в Европейском Союзе, с 2014 г. – в Австралии [10, 11]. С февраля 2021 г. анакинра зарегистрирована в Российской Федерации для всех типов CAPS [12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В статье представлены клинические, лабораторные и молекулярно-генетические характеристики пациентов с CAPS, наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2012 г. по декабрь 2021 г., а также проведена оценка эффективности и безопасности терапии 6 пациентов ингибитором рецептора IL-1 – анакинрой. Остальные больные со среднетяжелой и тяжелой формами CAPS получали патогенетическую терапию препаратом канакинумаб, анализ лечения этой группы пациентов в данной статье не представлен. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Во всех случаях диагноз был поставлен на основании клинической и лабораторной картины, а также подтвержден молекулярно-генетически с помощью прямого секвенирования по Сэнгеру или высокопроизводительного секвенирования с использованием коммерческих или кастомных таргетных панелей.

Оценка тяжести течения заболевания, динамика лабораторных показателей крови до и на фоне лечения, а также эффективность проводимой терапии проводились с применением индекса AIDAI (Autoinflammatory Disease Activity Index) [13] для группы пациентов с CAPS. Точкой оценки эффективности проводимой патогенетической терапии стало 6 мес от первого введения ингибитора IL-1.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы Excel Microsoft Office 2010 и статистического пакета R 3.4 (R Core Team, Австрия).

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 20 пациентов (9 мальчиков и 11 девочек) с CAPS из 17 семей. Медиана возраста начала заболевания составила 2 (0–27) месяца, у 13/20 пациентов заболевание манифестировало на первом году жизни. Медиана возраста постановки диагноза составила 4,0 (3,0–6,2) года, медиана задержки постановки диагноза – 2,8 (1,0–4,0) года (таблица 1).

В группе пациентов с криопиринопатией наблюдались 2/20 больных с семейной холодовой крапивницей, 11/20 – с MWS, 7/20 – с NOMID, 3 из них имели переходный вариант MWS/NOMID. У большинства пациентов (17/20) отмечались эпизоды лихорадки, кожный синдром беспокоил в виде пятнисто-папулезной сыпи 16/20 больных, поражение суставов отмечено у 15/20 детей, также у 14/20 пациентов было поражение центральной нервной системы (рисунки 2, 3). У 8/20 детей было зафиксировано развитие нейросенсорной тугоухости.

Во время приступа у всех пациентов отмечались повышение острофазовых белков крови и лейкоцитоз.

Помимо характерных клинических и лабораторных проявлений у всех пациентов выявлена мутация в гене *NLRP3* в гетерозиготном состоянии при проведении молекулярно-генетического исследования. Большинство генетических вариантов (17/20) расположено в 3-м экзоне (рисунок 4).

Все пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением CAPS ($n = 18$) получают терапию анти-IL-1. Патогенетическая терапия ингибитором рецептора IL-1 – анакинрой была инициирована 6/18 больным. Препарат вводился в средней дозе 3,8 мг/кг, ежедневно, подкожно. Нежелательных реакций, требующих отмены терапии, за весь период

Таблица 1
Демографические данные пациентов

Показатель Parameter	CAPS ($n = 20$)
Пол, n (%): Gender, n (%): мальчики male девочки female	9 (45) 11 (55)
Возраст начала заболевания, медиана (Q1; Q3), месяцы Age at disease onset, median (Q1; Q3), months	2 (0; 27)
Возраст постановки диагноза, медиана (Q1; Q3), годы Age at diagnosis, median (Q1; Q3), years	4,0 (3,0; 6,2)
Задержка постановки диагноза, медиана (Q1; Q3), годы Delay in diagnosis, median (Q1; Q3), years	2,8 (1,0; 4,0)

наблюдения отмечено не было. У 5/6 пациентов зафиксирована местная реакция в виде отека, гиперемии в месте инъекции, не требующая отмены терапии и дополнительного приема лекарственных препаратов.

Оценка эффективности терапии на основании лабораторных показателей, а также по критериям AIDAI через 6 мес проводилась 5/6 пациентам, что связано с недостаточной продолжительностью терапии анакинрой у 1 ребенка.

Оценка эффективности по критериям AIDAI свидетельствует о выраженном положительном эффекте, значительном улучшении состояния и контроле над

Рисунок 2
Клинические проявления у пациентов с CAPS ($n = 20$)

Figure 2
Clinical manifestations in patients with CAPS ($n = 20$)

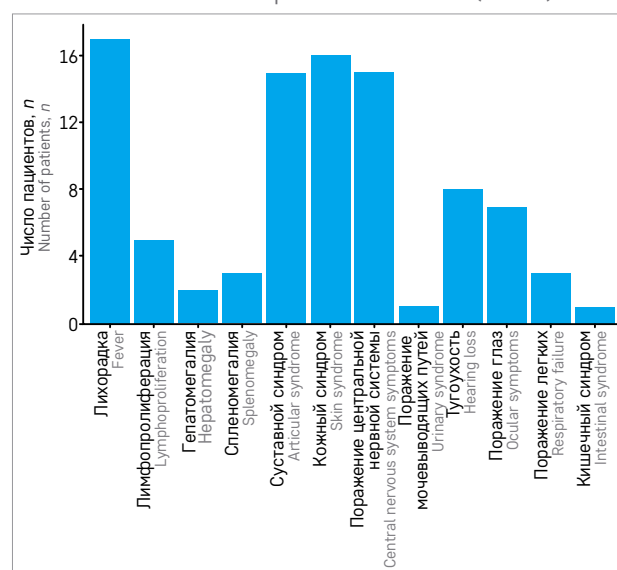
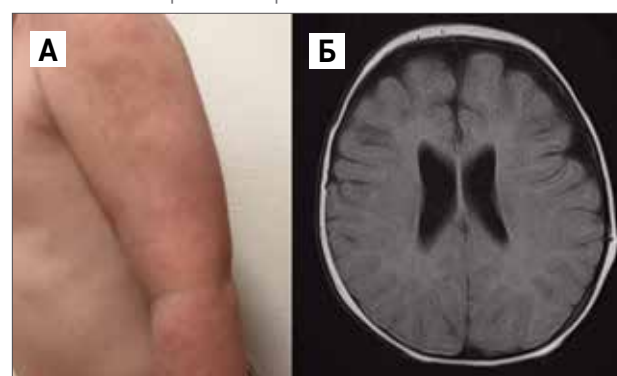


Рисунок 3
Кожный синдром (А) и магнитно-резонансная томография (Б) у пациентов с CAPS
А – пятнисто-папулезная сыпь; Б – магнитно-резонансная томография головного мозга: признаки слабо выраженной субатрофии паренхимы вещества головного мозга (лобно-теменно-височных областей), расширение наружных ликворных пространств

Figure 3
Skin syndrome (A) and magnetic resonance imaging (B) in patients with CAPS
A – maculopapular rash; B – magnetic resonance imaging of the brain: signs of mild subatrophy of the parenchyma of the brain substance (frontal-parietal-temporal regions), expansion of the external cerebrospinal fluid spaces



заболеванием на фоне проводимой патогенетической терапии уже через 6 мес наблюдения: медиана значения индекса AIDAI до терапии составила 153,8 (73–192) балла, через 6 мес от инициации терапии – 4,6 (3–6) балла (таблица 2, рисунок 5). Лабораторные показатели крови, а также острофазовые белки крови вернулись в пределы референсных значений через 6 мес терапии анти-IL-1 (таблица 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

CAPS – крайне редкая патология, ее частота составляет 1:1 000 000 [1, 9], но, несмотря на свою редкость, в настоящее время она является одной из самых изученных из моногенных форм аутовоспалительных заболеваний. В основе патогенеза заболевания лежит молекулярный дефект, приводящий к избыточному образованию IL-1 β , что предопределяет

Таблица 2

Лабораторные данные, а также динамика индекса AIDAI у пациентов с CAPS до начала и на фоне терапии анакинрой

Table 2

Laboratory data and AIDAI index in patients with CAPS before and during anakinra therapy

Показатель Parameter	Значение, медиана (min-max) (n = 5) Value, median (min-max) (n = 5)	
	до терапии before therapy	на фоне терапии during therapy
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	98 (86,0–127,0)	126 (106,0–131,0)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{l}$	17,3 (10,5–52,2)	8,7 (7,7–9,3)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Platelets, $\times 10^9/\text{l}$	504 (380–817)	342 (282–433)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	46 (28–78)	2 (2–12)
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l	98 (23–124)	0,8 (0,4–5,3)
Индекс AIDAI, баллы AIDAI index, score	153,8 (73–192)	4,6 (3–6,0)

Рисунок 4

Схематичное расположение выявленных мутаций в гене *NLRP3* у пациентов с CAPS (n = 20)

Figure 4

Schematic location of mutations in the *NLRP3* gene in patients with CAPS (n = 20)

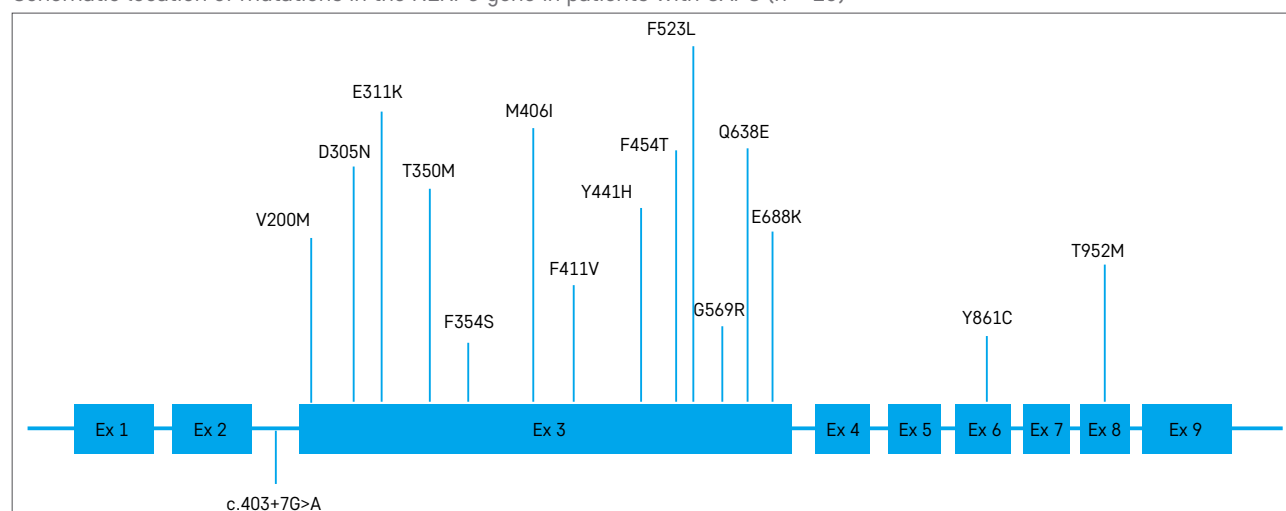


Рисунок 5

Динамика кожного синдрома у пациента с CAPS на фоне терапии анакинрой: А – до терапии; Б – на фоне терапии

Figure 5

Dynamics of skin syndrome in the patient of CAPS: А – before therapy; Б – during therapy



ляет выбор таргетной генно-инженерной биологической терапии. Блокирование рецептора IL-1 приводит к развитию быстрого терапевтического эффекта, купированию признаков системного воспаления и контролю основных проявлений заболевания. Данные нашего исследования, а также международного исследования, включающего пациентов с тяжелой формой CAPS – NOMID [1, 5], свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности терапии ингибитором рецептора IL-1 – анакинрой. Наиболее встречаемая локальная реакция в месте инъекции в виде гиперемии, отека не требует отмены терапии и самостоятельно разрешается в течение 1 мес в большинстве случаев [14]. Выгодной отличительной особенностью препарата анакинры по сравнению с другими анти-IL-1-препаратами является быстрый терапевтический эффект (в течение первых суток), что позволяет добиться быстрого контроля над заболеванием, а также при необходимости проведение коррекции дозы [1, 5, 15].

Таргетная терапия CAPS является серьезной задачей и только своевременное назначение патогенетической терапии способствует контролю над заболеванием, улучшению качества жизни и пред-

упреждению развития тяжелых несовместимых с жизнью осложнений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kozlova A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2869-6535>
Burlakov V.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>
Nesterenko Z.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-054X>
Bludova V.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0960-3089>
Raykina E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>
Varlamova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0501-8686>
Kurnikova M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>
Moiseeva A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6134-3811>
Dibirova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0596-6088>
Kan N.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3564-6496>
Horeva A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7684-9188>
Roppelt A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5132-1267>
Yukhacheva D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9078-8206>
Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
Kuzmenko N.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>
Mukhina A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Shcherbina A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

1. Козлова А.Л., Бурлаков В.И., Нестеренко З.А., Блудова В.О., Райкина Е.В., Варламова Т.В. и др. Клинический пример терапии ингибитором рецептора ИЛ-1 – анакинрой у пациента с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом. *Педиатрия сегодня* 2021; 7 (19): 5.
2. Caso F., Rigante D., Vitale A., Lucherini O.M., Costa L., Atteno M., et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol* 2013; 2013: 513782. DOI: 10.1155/2013/513782
3. Козлова А.Л., Першин Б.С., Варламова Т.В., Щербина А.Ю. Опыт диагностики и лечения больных с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом. *Вопросы современной педиатрии* 2015; 14 (2): 292–7. DOI: 10.15690/vsp.v14i2.1301
4. Lachmann H.J., Quartier P., So A., Hawkins P.N. The emerging role of interleukin-1 beta in autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 314–24.
5. Goldbach-Mansky R., Dailey N.J., Canna S.W., Gelabert A., Jones J., Rubin B.I., et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006; 355: 581–92.
6. Prieur A.M., Griscelli C., Lampert F., Truquenbrodt H., Guggenheim M.A., Lovell D.J., 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.
7. Ogura Y., Sutterwala F.S., Flavell R.A. The inflammasome: first line of the immune response to cell stress. *Cell* 2006; 126: 659–62.
8. Hawkins P.N., Lachmann H.J., McDermott M.F. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 2583–4.
9. Hoffman H.M. Riloncept for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9: 519–31.
10. Dinarello C.A., Simon A., van der Meer J.W. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 633–52.
11. Sibley C.H., Plass N., Snow J., Wiggs E.A., Brewer C.C., King K.A., 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; 64: 2375–86.
12. Инструкция по медицинскому применению препарата Кинерет® (анакинры) ЛП-006746-030221. [Электронный ресурс] URL: Государственный реестр лекарственных средств (rosminzdrav.ru)
13. Piram M., Koné-Paut I., Lachmann H.J., Frenkel J., Ozen S., Kuemmerle-Deschner J., et al. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (12): 2168–73.
14. Kullenberg T., Löfqvist M., Leinonen M., Goldbach-Mansky R., Olivecrona H. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55 (8): 1499–506. DOI: 10.1093/rheumatology/kew208
15. Kuemmerle-Deschner J.B., Wittkowski H., Tyrrell P.N., Koetter I., Lohse P., Ummenhofer K., et al. Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R64.