

# Разбор клинического случая криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS)

А.А.Заяева, Д.В.Шадуро✉, Л.В.Соколова, А.В.Петров, Э.Н.Тейфукова  
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского» Медицинская академия имени С.И.Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

✉бул. Ленина 5/7, Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского, г. Симферополь, Республика Крым, 295051. shadden@mail.ru

## Резюме

Криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) включает в себя различные клинические варианты аутовоспалительных заболеваний. Заболевание возникает в результате мутации в гене *NLRP3*, кодирующего белок криопирин, что приводит к неконтролируемой выработке интерлейкина-1 $\beta$ . При обсуждении проявлений данных симптомов особое внимание следует уделить диагностическому поиску ввиду редкости данного заболевания и отсутствия клинических знаний о нем в терапевтической и ревматологической практике. Все это приводит к ложному диагнозу, назначению неэффективного лечения на протяжении достаточно долгого времени, прогрессированию заболевания и, как следствие, к инвалидизации пациента. В связи с вышеизложенным в статье описан клинический разбор CAPS синдрома. Первые проявления болезни у женщины появились еще в раннем детстве, в виде сыпи и лихорадки. С семилетнего возраста появились признаки артрита. К 24 годам проявилась нейросенсорная тугоухость и болезненность в позвоночнике. Болезнь протекала под клинической маской спондилоартрита. При этом стандартная противовоспалительная терапия не давала результатов. Окончательный правильный диагноз был выставлен в возрасте 29 лет в ФГБНУ «НИИР им. В.И.Насоновой». Назначено лечение канакинумабом – ингибитором ИЛ-1 $\beta$ . После чего у пациентки наступила клинико-лабораторная ремиссия.

**Ключевые слова:** CAPS; криопирин-ассоциированный периодический синдром; ИЛ-1 $\beta$ ; анкилозирующий спондилит.

**Для цитирования:** Заяева А.А., Шадуро Д.В., Соколова Л.В., Петров А.В., Тейфукова Э.Н. Разбор клинического случая криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS). Трудный пациент. 2021; 19 (4): 55–59. doi: 10.224412/2074-1005-2021-4-55-59

## Analysis of the Clinical Case of Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS)

Anna A. Zayaeva, Denis V. Shaduro✉, Lyudmila V. Sokolova, Andrey V. Petrov, Elmaz N. Teyfukova  
Crimea Federal University named after V. I. Vernadsky, Medical Academy named after S.I.Georgievsky, Simferopol, Russian Federation

✉5/7 Lenin boulevard, Crimea Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Republic of Crimea, 295051 Russian Federation. shadden@mail.ru

## Abstract

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) includes various clinical types of autoinflammatory diseases. The disease is caused by a mutation in the *NLRP3* gene encoding the cryopyrin protein, which leads to uncontrolled production of interleukin-1 $\beta$ . When discussing the manifestations of these symptoms, special attention should be paid to the diagnostic search due to the rarity of this disease and the lack of clinical knowledge about it in therapeutic and rheumatological practice. All this leads to a false diagnosis, the appointment of ineffective treatment for a prolonged period of time, the progression of the disease, and, as a consequence, to the patient's disability. In view of the above, the article describes clinical analysis of the CAPS syndrome. The first manifestations of the disease in a woman appeared in early childhood in the form of a rash and fever. Signs of arthritis appeared from the age of seven. Sensorineural hearing loss and soreness in the spine occurred by the age of 24. The disease was masked as spondyloarthritis. At the same time, standard anti-inflammatory therapy did not show any results. When the patient was 29 years old, the final correct diagnosis was established by the Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova. Treatment with canakinumab, an IL-1 $\beta$  inhibitor, was prescribed. After the appointed treatment, the patient went into clinical and laboratory remission.

**Keywords:** CAPS; cryopyrin-associated syndrome; IL-1 $\beta$ ; ankylosing spondylitis.

**For citation:** Zayaeva Anna A., Shaduro Denis V., Sokolova Lyudmila V., Petrov Andrey V., Teyfukova Elmaz N. Analysis of the Clinical Case of Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS). Trudnyj Pacient = Difficult Patient. 2021; 19 (4): 55–59. doi: 10.224412/2074-1005-2021-4-55-59

## Введение

Криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) представляет собой группу моногенных аутовоспалительных заболеваний, в основе развития которых лежит мутация в гене *NLRP3*, отвечающего за развитие генетически-детерминированного воспалительного ответа [1]. Активируясь, ген *NLRP3* связывается с другими белками, образуя крупный молекулярный комплекс – инфламмасому в макрофагах и нейтрофилах, тем самым инициируя воспалительную реакцию в ответ на поступление чужеродных агентов. Следует отметить, что в

составе инфламмасы, помимо гена *NLRP3*, имеются вспомогательные белки ASC и прокаспазы-1. Последняя играет немаловажную роль в развитии воспалительного ответа, так как при активации превращается в каспазу-1, инициируя секрецию ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, а они, в свою очередь, являются мощными провоспалительными цитокинами [2]. Таким образом, мутация в гене *NLRP3* приводит к неконтролируемой активации инфламмасы, и соответственно выбросу ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, что в конечном итоге приводит к развитию аутовоспалительного синдрома [3].

В структуре КАПС можно выделить 3 заболевания: семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла–Уэльса (MWS) и хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (CINCA/NOMID). Все эти заболевания объединяет аутосомно-доминантный тип наследования, периодичность развития клинической картины, повышение острофазовых показателей воспаления и отсутствие антител [4]. Если говорить о степени тяжести каждого из заболеваний, то наиболее благоприятным прогнозом обладает холодовой аутовоспалительный синдром. Триггером данного заболевания является воздействие холода, что сопровождается появлением уртикарной сыпи, артралгиями, конъюнктивитом и лихорадкой. В наиболее тяжелой форме протекает синдром CINCA/NOMID. Еще на начальных стадиях заболевание дебютирует нейросенсорной тугоухостью, поражением мозговых оболочек и выраженной уртикарной сыпью. Хронический воспалительный процесс в мозговых оболочках приводит к атрофии головного мозга и, как следствие, умственной отсталости. Кроме того, асептический менингит затрагивает диски зрительных нервов, приводя пациентов к слепоте. Отличительной чертой данного заболевания является поражение костей. Нарушение формирования и роста хряща приводит к костной гипертрофии и затрагивает в большей степени коленный сустав, надколенник, дистальные отделы рук и ног. Мультисистемность поражения значительно ухудшает качество жизни пациентов еще в раннем возрасте [5]. Промежуточное положение в группе этих заболеваний занимает синдром Макла–Уэльса, который протекает в виде воспалительных атак от 1 до 3 дней. Каждая атака протекает на фоне лихорадки и острофазовых показателей воспаления с выраженным суставным синдромом, конъюнктивитом, рецидивирующей крапивницей. В интервальном периоде клинические проявления носят обратимый характер. В 50–70% случаев заболевание проявляется нейросенсорной тугоухостью, что является патогномичным симптомом. На поздних стадиях синдром Макла–Уэльса нередко осложняется АА-амилоидозом, который манифестирует протеинурией и в конечном итоге приводит к почечной недостаточности [6].

Причина ранней инвалидизации пациентов заключается в поздней диагностике КАПС, ведь далеко не всегда заболевание проявляется полным симптомокомплексом. Заподозрить КАПС можно после наличия в анамнезе хотя бы трех эпизодов лихорадки в течение года, протекающей наряду с сыпью и повышением острофазовых показателей. Для верификации диагноза необходимо провести молекулярно-генетическое исследование, которое подтвердит наличие мутации в гене, кодирующего белок криопирин. При отсутствии мутации в гене *NLRP3* наличие органических повреждений, таких как нейросенсорная тугоухость, асептический менингит, атрофия дисков зрительных нервов позволяют также нам поставить диагноз КАПС [5, 6].

На сегодняшний день разработано лечение криопирин-ассоциированного синдрома биологическими препаратами, которое позволяет предотвратить развитие органических повреждений и улучшить качество жизни пациентов [7]. Основной мишенью действия терапии является ИЛ-1 $\beta$ , который играет ключевую роль в развитии системного воспаления [8]. На фармацевтическом рынке Российской Федерации зарегистрирован лишь один биологический

препарат для лечения КАПС – канакинумаб (Иларис), который является моноклональным антителом к ИЛ-1 $\beta$ . Препарат вводится подкожно 1 раз в 8 нед. у детей старше 4 лет. Согласно официальным данным с 2013 г. 8 пациентов Научно-исследовательского института ревматологии имени В.А.Насоновой находятся на лечении канакинумабом. При проведении рандомизированных исследований российскими учеными канакинумаб отличился хорошей переносимостью и высокой эффективностью [9]. Особое внимание при его назначении необходимо уделить риску развития инфекционных заболеваний, которые зачастую являются нежелательными реакциями, поэтому все пациенты подлежат тщательному мониторингу во время и после лечения канакинумабом [10]. В мировой практике успешно применяются такие препараты, как анакинра и рилонацепт, но в нашей стране нет достоверных данных относительно эффективности их применения [11].

### Материал методы

Материалами работы послужили анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные клинического случая криопирин-ассоциированного периодического синдрома у 32-летней женщины В., которая проходила консультативное лечение на базе ГБУЗ РК «Клиническая больница им. Н.А.Семашко» г. Симферополя.

Из анамнеза со слов больной известно, что она росла и развивалась согласно возрасту. Гинекологический анамнез не отягощен. Беременностей не было. Наследственность отягощена по отцовской линии: у бабушки и отца имеется сыпь, артриты, конъюнктивит.

### Результаты

Анамнестически, со слов больной, первые симптомы заболевания появились в 2-летнем возрасте, когда родители пациентки обнаружили появление уртикарной сыпи и повышение температуры тела. Консультирована врачом-педиатром, который исключил наличие ревматологических заболеваний, однако точный диагноз не был установлен. Симптомы заболевания прошли самостоятельно. В 7 лет отмечает появление первых нестойких артритов, которые также сопровождались сыпью, повышением температуры тела. Данные симптомы повторялись неоднократно. В 24 года отметила прогрессирующее снижение слуха. В 29 лет подтвержден диагноз нейросенсорной тугоухости. В период с 2016 г. больная отметила, что периодически появляется покраснение глаз, консультирована офтальмологом по месту жительства, при этом диагноз увеита был исключен, установлен конъюнктивит. С этого периода больная отмечает постоянную слабость, сонливость, снижение работоспособности, а также появление болезненности в области позвоночника, которую пациентка купировала приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При этом сохранялись признаки наличия периферического артрита крупных суставов, преимущественно нижних конечностей, которые хорошо поддавались лечению противовоспалительной терапией. За медицинской помощью не обращалась, самостоятельно «по требованию» принимала НПВП (ибупрофен в дозе 600–800 мг/сут, нимесулид 200 мг/сут). Ухудшение самочувствия наблюдалось с марта 2017 г., когда боли по ходу позвоночника и костях таза, ягодичных областях стали носить постоянный характер, появилось чувство утренней скованности (бо-

Рис. 1. Кисти пациентки с признаками холодовой гиперчувствительности  
Fig. 1. Hands of a patient with signs of cold hypersensitivity



Рис. 2. Уртикарная сыпь на коже голени и в области коленных суставов  
Fig. 2. Urticarial rash on the skin of the legs and knee joints



лее 1 ч). Пациентка консультирована ревматологом поликлиники ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н.А.Семашко», в заключении осмотра имеющаяся клиническая картина соответствовала критериям Аксиального спондилоартрита [12, 13]. Для подтверждения диагноза было назначено молекулярно-генетическое исследование с определением наличия антигена HLA-B27, результат которого оказался положительным, а также проведение рентгенографии илеосакральных сочленений – рентгенологических изменений крестцово-подвздошных сочленений выявлено не было. На основании чего был выставлен клинический диагноз Аксиальный спондилоартрит, ранняя (дорентгенологическая) стадия, HLA-B27-ассоциированный с внеаксиальными проявлениями в виде периферических артритов. Учитывая высокую активность воспалительного процесса (BAS DAI – 7,8 баллов, AS DАScрb – 4,53 балла), неэффективность амбулаторной терапии, пациентке в мае 2017 г. к терапии НПВП был добавлен сульфасалазин в дозе 3 г/сут, однако выраженного положительного эффекта не наблюдалось, показатели через 5 мес. лечения СРБ – 28,5 мг/мл и СОЭ – 24 мм/ч. Общая динамика показателей указана в табл. 1.

С 2018 г. болевой суставной синдром приобрел хронический характер и устойчивость к купированию нестероидными противовоспалительными препаратами. В лечении было добавлено внутрисуставное введение глюкокортикостероидов, однако у пациентки сохранялась высокая клинико-лабораторная активность заболевания (см. табл. 1). В этот же

период возобновился кожный синдром в виде уртикарной сыпи с преимущественной локализацией на коже голени и предплечий, холодовой гиперчувствительностью: мраморная окраска кожных покровов кистей рук при воздействии холода (рис. 1, 2), что сопровождалось эпизодами лихорадки с показателями 37,3–37,8°C.

Были назначены системные глюкокортикоиды (ГК), а именно метилпреднизолон в дозе 12–16 мг/сут, однако активность воспалительного процесса сохранялась (см. табл. 1), в связи с чем в июне 2018 г. была госпитализирована во второе ревматологическое отделение ФГБНУ «НИИР им. В.И.Насоновой» с жалобами на боли воспалительного характера в позвоночнике, периодические боли в костях, боль и припухание мелких суставов кистей и стоп, утреннюю скованность в суставах в течение часа, периодические подъемы температуры до фебрильных цифр, сыпь преимущественно на нижних конечностях, потерю слуха, со слабым терапевтическим эффектом от назначения противовоспалительной терапии (НПВП, ГК и сульфасалазина). Был проведен расширенный дифференциальный диагноз с системными заболеваниями соединительной ткани, проведен иммуноблот антинуклеарных антител, антител к системному склерозу, антител к нативной и двуспиральной ДНК, антител к кардиолипину и иным антителам при антифосфолипидном синдроме, при этом все указанные антитела были отрицательны. Также проведена капилляроскопия, по результатам которой не выявлено признаков склероза периферических артерий. На основании клиниче-

Динамика изменений СРБ и СОЭ на разных этапах лечения							
Table 1. Dynamics of changes in CRP1 and ESR2 at different stages of treatment							
Период	Лечение НПВП и ГКС				Лечение ГИБП	Лечение ГИБП – Ремиссия	
	октябрь 2017 г.	февраль 2018 г.	май 2018 г.	июнь 2018 г.	ноябрь 2018 г.	январь 2019 г.	апрель 2019 г.
СРБ (мг/л)	28,5	32,3	18,9	28,7	50	8	0,9
СОЭ (мм/ч)	24	28	20	12	32	14	6

Примечание. СРБ – С-реактивный белок, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.  
Note. СРБ – C-reactive protein, СОЭ – erythrocyte sedimentation rate.

ских данных о лихорадке, уртикарной сыпи, артрита, конъюнктивита, нейросенсорной тугоухости, наличия острофазовых маркеров воспаления, данных за наличие наследственно характера сыпи в ФГБНУ «НИИР им. В.И.Насоновой» заподозрен криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) – синдром Макла–Уэллса. Было рекомендовано пройти молекулярно-генетическое типирование для выявления мутации в гене *NLRP3* (CIAS1). В сентябре 2018 г. у больной М. подтвердилась вышеуказанная мутация. После чего был выставлен окончательный диагноз: Криопирин-ассоциированный периодический синдром: синдром Макла–Уэллса (МКБ-Х: E85.2).

В соответствии с установленным диагнозом единственным методом лечения, способным купировать проявления заболевания и предотвратить жизнеугрожающее поражение почек (амилоидоз), является применение генно-инженерных биологических препаратов – ингибиторов ИЛ-1β. Единственным препаратом этой группы, зарегистрированным в Российской Федерации, является канакинумаб (Иларис® [14]). Пациентке в кабинете генно-инженерной терапии на базе консультативной поликлиники ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А.Семашко» г. Симферополя с ноября 2018 г. проводится генно-инженерная биологическая терапия препаратом Иларис® в дозировке 150 мг 1 раз в 8 нед. подкожно, под контролем лабораторных показателей.

За время постоянного приема канакинумаба у пациентки наступила полная клинико-лабораторная ремиссия. Спустя 6 мес. вышеуказанной терапии нивелировались боли по ходу позвоночника, костях таза, а также мелких суставах кистей рук и стоп, отсутствует утренняя скованность, клинических эпизодов уртикарной сыпи и холодовой гиперчувствительности не наблюдается, беспокоит только снижение слуха. Объективно: состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы чистые, обычного цвета, сыпей не обнаружено. В легких дыхание чистое, везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 16 в минуту. Размеры сердца не увеличены, в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ритмичные, звучные. ЧСС – 80 уд/мин. АД – 110/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Физиологическое опрвление со слов больной не нарушено. При осмотре костно-суставной системы: видимых изменений, болезненности при пальпации суставов верхних и нижних конечностей нет, объем пассивных и активных движений в суставах сохранен. Болезненности при пальпации паравертебральных точек и остистых отростков по ходу позвоночника нет, функциональная подвижность позвоночника сохранена. Пациентка регулярно, 1 раз в месяц, осматривается окулистом – патологических изменений нет, данных за рецидивирование конъюнктивита не получено. Наблюдается положительная динамика лабораторных показателей в виде полной лабораторной ремиссии (см. таблицу). В общем клиническом и биохимическом анализе крови показатели находились в пределах нор-

мы. Общий анализ мочи без патологии. Ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллин-содержащему пептиду (АЦЦП) в пределах допустимых значений, криоглобулины не определяются. При проведении электрокардиографии и фиброгастроудоденоскопии патологии не выявлено.

## Обсуждение

На этапе амбулаторного обследования, учитывая преобладание в клинической картине длительного болевого синдрома с преимущественной локализацией в нижней части спины и костях таза, а также периферических суставах, сопровождающийся повышением острофазовых показателей, пациентке был поставлен клинический диагноз: Аксиальный спондилоартрит, ранняя (дорентгенологическая) стадия, высокой степени активности (BAS DAI – 7,8 баллов, AS DАScrb – 4.53 баллов), HLA-B27-позитивный, с внеаксиальными проявлениями в виде периферических артритов, ФК-II. Но несмотря на патогенетическое лечение НПВП, ГКС, сульфасалазином вышеуказанного диагноза у пациентки не наблюдалось стойкой положительной динамики. При повторных наблюдениях ревматологом, учитывая особенности клинической картины, дебют заболевания в раннем возрасте, рецидивирующий характер течения у пациентки заподозрено редкое генетическое заболевание. Дополнительно проведено молекулярно-генетическое типирование с выявлением мутации в гене *NLRP3* (CIAS1), что подтверждает наличие криопирин-ассоциированного синдрома. На основании периодических атак рецидивирующей макуло-папулезной сыпи, артритов и лихорадки установлен синдром Макла–Уэллса. После подтверждения основного заболевания было начато лечение генно-инженерной биологической терапией препаратом канакинумабом. Спустя 6 мес. такой терапии у пациентки наблюдается клинико-лабораторная ремиссия (см. таблицу). Из описанного клинического случая видно, что пациентка страдает довольно редким генетически-обусловленным аутоиммунным заболеванием, при этом заболевание долгое время скрывалось под маской спондилоартрита, так с момента первых проявлений суставного синдрома (с 7-летнего возраста) до постановки клинического диагноза спондилоартрит прошел 21 год. А до постановки окончательного верного диагноза еще 2 года. При этом за данный период пациентка частично потеряла слух (нейросенсорная тугоухость), снизилось качество жизни, в том числе и за счет суставного синдрома (болезненность, утренняя скованность) и поражения кожи. Соответственно вялотекущее начало патологии и довольно долгий диагностический поиск существенно повлиял на течение заболевания и качество жизни пациента, при этом всего за 6 мес. при назначении патогенетической терапии генно-инженерным биологическим препаратом у пациентки наступила полная клинико-лабораторная ремиссия с отсутствием суставного синдрома и поражений кожи. В соответствии с указанным, в ревматологической практике следует обратить внимание на редкие аутоиммунные заболевания, такие как криопирин-ассоциированный периодический синдром,

при отсутствии явной положительной динамики от базисной терапии основного ревматологического заболевания и наличии дополнительных внесуставных проявлений, явно не укладывающихся в признаки основной предполагаемой патологии. При этом исключить наличие аксиального спондилоартрита у данной пациентки пока нельзя, т.к. у пациентки выявлен антиген HLA-B27. В рекомендациях при появлении болевого синдрома в позвоночнике и/или сакроилеальных сочленениях следует проводить МРТ диагностики соответствующих зон, для дальнейшей диагностики спондилоартрита или сакроилита.

## Заключение

Таким образом, пациентка В. с раннего детства страдает тяжелым мультисистемным воспалительным орфанным (редким) заболеванием генетической природы. Длительное время пациентке был установлен диагноз анкилозирующий спондилит, проводилось соответствующее лечение без значительного успеха. Правильный диагноз был поставлен лишь в 2018 г. Единственным методом лечения, способным купировать проявления заболевания и предотвратить жизнеугрожающее поражение почек (амилоидоз), является применение генно-инженерных биологических препаратов – ингибиторов ИЛ-1β. Единственным препаратом этой группы, зарегистрированным в России, является канакинумаб (Иларис®). С момента постановки диагноза по настоящий день пациентка находится на лечении генно-инженерным препаратом канакинумабом (Иларис®) в дозе 150 мг 1 раз в 8 нед. Спустя 6 мес. после приема препарата у пациентки наступила полная клинико-лабораторная ремиссия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература / References

1. Козлова А.Л., Мамзерова Е.С., Новичкова Г.А., Щербина А.Ю. Клинические проявления и терапия криопирин-ассоциированных периодических синдромов. Вопросы Гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2014; 13: 45–49. [Kozlova A.L., Mamzerova E.S., Novichkova G.A., Shherbina A.Yu. Klinicheskie proyavleniya i terapiya kriopirin-associrovanny'x periodicheskix sindromov. Voprosy' Gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2014; 13: 45–49. (in Russian)]

- Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biol. Ateneo Parmense*. 2004; 75: 94–98.
- Барабанова О.В., Коноплёва Е.А., Продеус А.П., Щербина А.Ю. Периодические синдромы. Трудный пациент. 2007; 2: 43–50. [Barabanova O.V., Konoplyova E.A., Prodeus A.P., Shherbina A.Yu. Periodicheskie sindromy'. Trudny'j pacient. 2007; 2: 43–50. (in Russian)]
- Frenkel J. Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinaemia D. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40 (5): 579–584.
- Hoffman H.M., Wanderer A.A., Broide D.H. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (4): 615–620.
- Гатторно М. Криопирин-ассоциированный периодический синдром. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1). [Gattorno M. Kriopirin-associrovanny'j periodicheskij sindrom (reprint). Voprosy' sovremennoj pediatrii. 2013; 12 (1). (in Russian)]
- Lachmann H., Kone-Paut I., KuemmerleDeschner G.B, et al. for the Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (23): 2416–25. doi: 10.1056/NEJMoa0810787.
- Hawkins P.N., Lachmann H.J., McDermott M.F. Interleukin-1 – receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (25): 2583–2584.
- Gattorno M., Tassi S., Carta S., Delfino L., Ferlito F., Pelagatti M. A. et al. Pattern of interleukin-1β secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (9): 3138–3148.
- Toro J. R., Aksentijevich I., Hull K. M., Dean J., Kastner D. L. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch. Dermatol.* 2000; 136 (12): 1487–1494.
- Imagawa T., Nishikomori R., Takada H. Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin associated periodic syndromes as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31 (2): 302–9.
- Braun J., van den Berg R., Baraliakos X., et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 896–904.
- Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л.Насонова. 2-е изд., испр. и дополн. М.:ГЕОТАР-Медиа, 2010; 752. [Revmatologiya: Klinicheskie rekomendacii. Pod.red. akad. RAMN E.L.Nasonova. 2-e izd., ispr. i dopoln. M.: GEOTAR-Media, 2010; 752. (in Russian)]
- Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н., Захарова Е.Ю. Ингибитор интерлейкина-1 канакинумаб в лечении криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS). Клинический опыт. Современная ревматология. 2014; (4): 17–24. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-4-17-24>. [Salugina S.O., Fedorov E.S., Kuz'mina N.N., Zaxarova E.Yu. Ingibitor interlejkina-1 kanakinumab v lechenii kriopirin- associrovanny'x periodicheskix sindromov (CAPS). Klinicheskiy opyt'. Sovremennaya revmatologiya. 2014; (4): 17–24. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-4-17-24>. (in Russian)]

## Информация об авторах / About the authors

**Заяева Анна Анатольевна** – к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины №2 Медицинской академии им. С.И.Георгиевского, ФГАУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

**Шадуро Денис Владимирович** – к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины №2 Медицинской академии им. С.И.Георгиевского, ФГАУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

**Соколова Людмила Викторовна** – к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины №2 Медицинской академии им. С.И.Георгиевского, ФГАУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

**Петров Андрей Владимирович** – д.м.н., профессор кафедры внутренней медицины №2 Медицинской академии им.С.И.Георгиевского, ФГАУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

**Тейфукова Эльмаз Наримановна** – терапевт-ординатор 2 года Медицинской академии им. С.И.Георгиевского, ФГАУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

**Anna A. Zayeva** – Ph.D. in medicine, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, Crimea Federal University named after V. I. Vernadsky, Simferopol, Russian Federation

**Denis V. Shaduro** – Ph.D. in medicine, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, Crimea Federal University named after V. I. Vernadsky, Simferopol, Russian Federation

**Lyudmila V. Sokolova** – Ph.D. in medicine, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, Crimea Federal University named after V. I. Vernadsky, Simferopol, Russian Federation

**Andrey V. Petrov** – D. Sc. in medicine, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, Crimea Federal University named after V. I. Vernadsky, Simferopol, Russian Federation

**Elmaz N. Teyfukova** – resident physician, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, Crimea Federal University named after V. I. Vernadsky, Simferopol, Russian Federation

Статья поступила / The article received: 18.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.07.2021