

Т.В. Слепцова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, К.В. Савостьянов¹, А.А. Пушков¹, Т.М. Бзарова^{1, 2}, К.Б. Исаева¹, Р.В. Денисова¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Опыт успешного лечения канакинумабом пациента с TRAPS-синдромом с ранее не описанной мутацией в гене рецептора TNF α

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 15.08.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Представлено наблюдение периодического синдрома, ассоциированного с мутацией в гене рецептора TNF α (TRAPS), — одного из наиболее часто встречающихся аутовоспалительных состояний. При молекулярно-генетическом обследовании ребенка в возрасте 9 лет была выявлена делеция с.337_339del в гетерозиготном состоянии в экзоне 04 гена TNFRSF1A, приводящая к делеции аминокислоты p.Glu113del. Подобная мутация ранее не описана в регистрах пациентов с TRAPS и по данным компьютерного анализа (Alamut visual) является патогенной. Приведенный клинический пример указывает на наличие в российской популяции семей с TRAPS, которые могут иметь «нетипичные» мутации гена TNFRSF1A. Описано успешное применение у пациента моноклонального антитела к интерлейкину 1 β канакинумаба. В результате, уже через день полностью купировались лихорадка и абдоминальный синдром, уменьшилась боль в коленных суставах. Через 1 нед лечения у ребенка нормализовались лабораторные показатели активности болезни (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок). В течение последующих 32 нед обострений основного заболевания не зафиксировано. Нежелательных явлений на фоне терапии канакинумабом не отмечалось. Таким образом, показана высокая эффективность и безопасность канакинумаба у больного с периодическим синдромом, ассоциированным с мутацией в гене рецептора TNF α , что указывает на перспективность терапевтического применения блокатора интерлейкина 1 β у больных с TRAPS-синдромом.

Ключевые слова: дети, аутовоспалительные синдромы, молекулярно-генетическая диагностика, TRAPS, TNFRSF1A, новая мутация, канакинумаб.

(Для цитирования: Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Денисова Р.В. Опыт успешного лечения канакинумабом пациента с TRAPS-синдромом с ранее не описанной мутацией в гене рецептора TNF α . Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (4): 399–403. doi: 10.15690/pf.v13i4.1615)

Tatyana V. Sleptsova¹, Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Kirill V. Savostyanov¹, Alexander A. Pushkov¹, Tatyana M. Bzarova^{1, 2}, Kseniya B. Isaeva¹, Rina V. Denisova¹

¹ Scientific Center of Children Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Treating TRAPS Syndrome with a Previously Undescribed TNF α Gene Receptor Mutation Successfully with Canakinumab

The article presents an observation of one of the most common autoinflammatory syndromes — TRAPS (periodic syndrome associated with a mutation in the TNF α receptor gene). During a molecular-genetic examination of a 9-year-old child, a c.337_339del deletion in the heterozygous state of the TNFRSF1A gene exon 04, leading to a p.Glu113del amino acid deletion, was found. This mutation has not been described previously in TRAPS patients, and according to computer analysis (Alamut Visual) the issue is pathogenic. This observation indicates the presence of families with TRAPS in the Russian population, who can have «atypical» TNFRSF1A gene mutations. A successful use of monoclonal antibodies to interleukin 1 β — canakinumab — in the patient is described. As a result, fever and abdominal syndromes have completely stopped, while knee joints pain decreased a day later. After a week of treatment, the child's disease activity laboratory indices returned to normal (ESR, C-reactive protein). No exacerbations were fixed over the next 32 weeks. No adverse effects were registered during canakinumab therapy. Thus, canakinumab has demonstrated a high level of effectiveness and safety for the patient suffering from a periodic syndrome associated with a mutation in the TNF α gene receptor. This indicates therapeutic use prospects for the interleukin 1 β blocker in TRAPS syndrome patients.

Key words: children, autoinflammatory syndromes, molecular genetic diagnosis, TRAPS, TNFRSF1A, new mutation, canakinumab.

(For citation: Sleptsova Tatyana V., Alexeeva Ekaterina I., Savostyanov Kirill V., Pushkov Alexander A., Bzarova Tatyana M., Isaeva Kseniya B., Denisova Rina V. Treating TRAPS Syndrome with a Previously Undescribed TNF α Gene Receptor Mutation Successfully with Canakinumab. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 399–403. doi: 10.15690/pf.v13i4.1615)

ВВЕДЕНИЕ

Лихорадка, как правило, является одной из главных причин обращения за медицинской помощью к педиатру. Патогенные возбудители чаще всего становятся причиной болезней, обуславливая подъемы температуры тела, тем не менее целый ряд неинфекционных заболеваний тоже сопровождается лихорадкой [1]. В этих случаях температурные реакции возникают под воздействием факторов, вызывающих асептическое воспаление и повреждение тканей (аллергия, аутоиммунные заболевания, травмы и др.) [1]. Таким образом, пациенту с лихорадкой приходится проводить дифференциальную диагностику с учетом клинической картины целого ряда заболеваний.

Так, например, симптомы системного воспаления в сочетании с лихорадкой характеризуют группу наследственных, так называемых периодических аутовоспалительных состояний [2]. В созданном в рамках проекта EUROFEVER международном регистре больных с редкими состояниями в настоящее время зарегистрировано более 2500 пациентов с аутовоспалительными синдромами [3].

Аутовоспалительные болезни дебютируют чаще всего в детском возрасте [2], не имеют в своей основе инфекционного агента [4], поскольку развиваются вследствие генетического нарушения взаимодействия молекулярных регуляторов воспаления. Согласно современной классификации, к аутовоспалительным заболеваниям относятся семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean fever, FMF), гипер-IgD-синдром (Hyper-Immunoglobulinemia D associated periodic fever syndrome, HIDS), синдром Макла–Уэллса (Muckle-Wells syndrome, MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (Chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome/Neonatal-onset multisystem inflammatory disease, CINCA/NOMID), семейная холодовая крапивница (Familial Cold Urticaria/Familial cold autoinflammatory syndrome, FCU/FCAS), периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic fever Syndrome, TRAPS) [4].

Характеристика TRAPS-синдрома

TRAPS-синдром (семейная периодическая лихорадка) — моногенное наследственное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу [4].

При TRAPS возраст начала заболевания варьирует от 2 нед жизни до 53 лет [3]. Атаки лихорадки характеризуются значительной продолжительностью (от 1–3 до 5–6 нед), сопровождаются сыпью (эритематозной, макулопапулезной, кольцевидной, уртикарной), конъюнктивитом, периорбитальной эритемой с отеком (часто односторонней), иногда увеитом, миалгиями, артралгиями, болями в животе. В редких случаях может отмечаться неэрозивный артрит, затрагивающий, как правило, крупные суставы [4].

Согласно данным, объединяющим результаты исследований, сведения из информационной базы по генным мутациям человека (Human Gene Mutation Database, HGMD), причиной развития TRAPS являются патогенные

мутации, расположенные в определенных областях гена *TNFRSF1A* [5, 6].

Как показывает накопленный клинический опыт, большинство аутовоспалительных синдромов имеют тяжелое течение и неблагоприятный прогноз. Выявление и лечение таких пациентов представляют большие трудности.

В приведенном ниже клиническом наблюдении отражен опыт диагностики и успешного лечения больного с TRAPS-синдромом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Т., возраст 9 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей (Москва) в течение 8 мес.

Из анамнеза. Мальчик родился от 2-й беременности, вторых срочных родов. Масса тела ребенка при рождении 3150 г, длина тела 51 см, оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Раннее физическое и психическое развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проводились согласно графику национального календаря. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

Первые симптомы заболевания появились у ребенка в возрасте 7 лет (с октября 2014 г.), когда без видимых провоцирующих причин манифестировали повышение температуры до 39°C, головная боль, слабость, боли в животе, диарея, артралгии в коленных суставах, периферическая лимфаденопатия с преимущественным увеличением паховых лимфоузлов до 2 см.

Мальчик госпитализирован в педиатрический стационар по месту жительства в октябре 2014 г. При обследовании отмечалось повышение следующих лабораторных маркеров воспаления: лейкоцитов до 22×10^9 /л (норма до 11,5), тромбоцитов до 630×10^9 /л (норма до 440), гемоглобина до 92 г/л (норма от 120), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 77 мм/ч (норма до 20), сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 105 мг/л (норма < 5 мг/л). У ребенка исключена хирургическая патология. Проводилась антибактериальная терапия цефтриаксоном, Селемицином; назначены нестероидные противовоспалительные препараты. Положительной динамики не отмечалось. После исключения инфекционных и хирургических заболеваний по месту жительства был установлен диагноз «Юношеский артрит с системным началом», назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки перорально. На фоне приема преднизолона у мальчика купировались лихорадка, артралгии, боли в животе, уменьшились размеры лимфоузлов. В течение 2 мес преднизолон был постепенно отменен. Через 3 мес после отмены терапии у мальчика возобновились лихорадка до фебрильных цифр, артралгии, появилась припухлость коленных суставов, повторно отмечена эритематозная сыпь. Ребенку проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 15 мг/кг № 3, назначены нестероидные противовоспалительные препараты. В течение последующего года у мальчика дважды отмечались эпизоды обострения заболевания, сопровождаемые фебрильной лихорадкой, артралгиями, миалгиями, абдоминальным синдромом, лимфаденопа-

тией, выраженной слабостью. На фоне лихорадки у пациента регистрировалось повышение лабораторных показателей активности болезни: лейкоцитоз до 28×10^9 /л, тромбоцитоз до 700×10^9 /л, повышение СОЭ до 82 мм/ч, сывороточной концентрации СРБ до 108 мг/л.

С целью уточнения диагноза и назначения лечения ребенок был направлен на госпитализацию в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва).

При поступлении в НЦЗД (январь 2016 г.) состояние ребенка расценивалось как средней тяжести, обусловленной общей слабостью, вялостью, лихорадкой, болью в животе.

При осмотре обращали на себя внимание лимфаденопатия, отек коленных суставов, боль в околопупочной и эпигастральной областях живота при пальпации.

В клиническом анализе крови — гипохромная анемия (гемоглобин 104 г/л), повышение СОЭ до 77 мм/ч, в иммунологическом анализе — повышение сывороточной концентрации СРБ до 53 мг/л. В биохимическом и иммунологическом анализах крови все показатели были в пределах нормы.

В анализах мочи: протеинурия (до 0,033 г/л), фосфатурия (12,5 ммоль/л).

По данным ультразвукового исследования определялись увеличение размеров правой доли печени, диффузная неоднородность и повышение эхогенности ее паренхимы; размеры почек и чашечно-лоханочных систем не превышали нормы, однако отмечалось повышение эхогенности коркового слоя почек. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено.

Ребенку проведены эхокардиография, компьютерная томография легких, магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, фиброколоноскопия: признаки серозитов, объемных образований, воспалительных изменений не обнаружены. По данным компьютерной и МР-томографии коленных суставов отмечалось утолщение мягких тканей суставов, признаков костно-хрящевой деструкции не выявлялось.

Мальчик был осмотрен офтальмологом, сурдологом — со стороны органов чувств патологии не выявлено.

Учитывая данные клинической картины (лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, артрит, абдоминальный синдром), у пациента заподозрен аутовоспалительный синдром.

После осмотра ребенка генетиком был рекомендован молекулярно-генетический анализ с целью выявления мутаций, приводящих к развитию TRAPS-синдрома.

Геномная ДНК была выделена из цельной венозной крови методом экстракции фенол-хлороформом. Фрагменты генов *TNFRSF1A* и *NLRP3*, содержащие все кодирующие участки с прилегающими интронными областями, были получены с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфичных праймеров (таблица с последовательностями). Участки исследуемых генов амплифицировали с использованием метода ПЦР на термоциклере Bio-Rad T100 (США) в 20 мкл реакционной смеси: 70 мМ буфер Трис-НСI (pH = 8,8), 16,6 мМ сульфат аммония, 0,01% Твин-20, 2 мМ хлорид магния, 200 нмоль каждого dNTP, 500 нмоль праймеров (Евроген,

Россия), 1,5 ед. Таq ДНК-полимеразы (Евроген, Россия), 20–50 нг геномной ДНК. Условия ПЦР: 95°C/2 мин — 1-й цикл; 94°C, 10 с, 54–66°C, 60 с — 40 циклов. Идентификацию продуктов реакции проводили в агарозном геле [7].

После этого все фрагменты были проанализированы методом прямого автоматического секвенирования с использованием набора BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, США) на автоматическом секвенаторе ДНК ABI 3500 XL (Applied Biosystems, США). Полученные последовательности были наложены на референсные последовательности RefSeqGene NM_001065.3 (*TNFRSF1A*) и NM_004895.4 (*NLRP3*) из базы данных Национального центра биотехнологической информации [8]. В результате проведенного молекулярно-генетического исследования у пациента выявлена делеция с.337_339del в гетерозиготном состоянии в экзоне 04 гена *TNFRSF1A*, приводящая к делеции аминокислоты p.Glu113del. Делеция ранее не описана, расположена в области цистеинсвязывающего внеклеточного домена CRD2 рецептора TNFR1 и по данным компьютерного анализа (Alamut visual) является патогенной.

Ребенку был установлен диагноз «TRAPS-синдром» и назначена патогенетическая терапия блокатором интерлейкина (IL) 1 β (канакинумаб) в дозе 2 мг/кг массы тела подкожно. После первой инъекции канакинумаба у пациента купировались лихорадка, суставной синдром, боль в животе. Через 1 нед терапии нормализовались лабораторные показатели активности болезни (СОЭ, СРБ). Ребенок получает канакинумаб в течение 8 мес: обострений заболевания не отмечалось, нежелательных явлений на фоне лечения не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Аутовоспалительные синдромы включают группу болезней, объединенных повторяющимися эпизодами спонтанно возникающего неинфекционного воспаления с известной генетической природой [4]. Общие для всей группы заболеваний признаки — периодические эпизоды лихорадки, полисистемность и повышение острофазовых маркеров воспаления (СОЭ, СРБ и др.) [9]. Для каждого из аутовоспалительных синдромов характерно сочетание тех или иных признаков, варьирующих по выраженности, частоте и характеру течения [10, 11]. Классическим примером аутовоспалительных синдромов служит TRAPS [4].

Наибольшее число описанных к настоящему времени мутаций в гене *TNFRSF1A* расположено в экзоне 04, при этом наиболее распространена мутация с.362G>A (R92Q) [12]. Ген *TNFRSF1A* кодирует один из рецепторов фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α — важнейший провоспалительный цитокин, продуцируемый моноцитами/макрофагами, лимфоцитами, НК клетками, полиморфноядерными лейкоцитами [6, 12]. Гиперпродукция TNF α играет ведущую патогенетическую роль при многих воспалительных заболеваниях, включая ревматические (ревматоидный артрит, группа серонегативных спондилоартритов, ювенильный артрит и др.) [9]. Однако, к настоящему времени не существует системати-

зированной информации о корреляции генотип-фенотип у больных с TRAPS.

Эффекты TNF α осуществляются посредством соединения с рецепторами I типа с массой 55 кДа и II типа с массой 75 кДа. В результате взаимодействия с рецепторами запускается серия внутриклеточных процессов передачи сигнала, что приводит либо к активации фактора NF- κ B и экспрессии генов медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов), либо к индукции апоптоза [6, 9]. Состояние характеризуется приступами лихорадки, болью в животе и локальными миалгиями. В клинической картине данного заболевания также описаны эпизодические эритематозные поражения, лимфаденопатия, конъюнктивит, односторонний периорбитальный отек, синдром отежной мошонки, олигоартралгия [3]. Продолжительность атак варьиабельна (от одного дня до нескольких месяцев), в среднем 2–3 нед. Характерны повышение острофазовых показателей (СОЭ, СРБ, фибриноген, ферритин), лейкоцитоз с нейтрофилизом, тромбоцитоз, снижение концентрации гемоглобина [5].

Самым грозным осложнением TRAPS, приводящим к почечной или печеночной недостаточности и гибели пациентов [12], является АА-амилоидоз (поражает до 25% больных). Согласно данным литературы, мутации, затрагивающие цистеиновые остатки в молекуле рецептора TNFR1, гораздо чаще приводят к развитию системного амилоидоза [12], тогда как мутации с низкой пенетрантностью (R92Q) обычно вовлечены в развитие хронических воспалительных процессов, а их носители имеют более мягкое течение TRAPS [12]. Данных об особенностях течения заболевания у пациентов с мутациями в гене *TNFRSF1A* к настоящему времени в научной литературе не представлено.

В представленном клиническом случае у ребенка с вновь выявленной мутацией заболевание характеризовалось фебрильной лихорадкой, выраженным абдоминальным синдромом, лимфаденопатией, развитием артрита. Для купирования приступов использовали нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероиды в дозе > 20 мг/сут [13]. Однако, неоднократно отмеченная вторичная неэффективность этих препаратов потребовала эскалации дозы [12]. Попытки использования в лечении TRAPS колхицина, метотрексата, азатиоприна результатов не дали [12].

В последнее десятилетие принципиально новым подходом к лечению TRAPS стало использование генно-инженерных биологических препаратов [14]. Первыми из этого класса были ингибиторы TNF α (инфликсимаб, адалимумаб) — моноклональные антитела к TNF α , которые не только продемонстрировали невысокую эффективность, но даже провоцировали обострение состояний [15, 16]. Этанерцепт, препарат на основе рекомбинантных рецепторов, был в применении более успешным — улучшения состояния или ремиссии достигала большая часть пациентов, однако, в среднем через 3 года лечения у них развивалась вторичная неэффективность [16, 17]. Большинство из этих пациентов были переведены на ингибитор интерлейкина (IL) 1, показавшего

наилучшую результативность у пациентов с TRAPS [18]. Вторичная неэффективность моноклональных антител к IL 1 у таких больных крайне редко становится причиной отмены препарата.

В настоящее время накоплены данные об успешном применении канакинумаба [18]. Наш опыт подтвердил отличный эффект терапии моноклональными антителами к IL 1 β для подкожного введения в дозе 2 мг/кг каждые 8 нед у пациентов с TRAPS: терапия канакинумабом не только позволила купировать лихорадку, сыпь, абдоминальный и суставной синдромы, но и способствовала улучшению качества жизни ребенка и предотвращению развития жизнеугрожающего осложнения — амилоидоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнообразие клинических проявлений врожденных периодических лихорадок и наличие ранее не известных генетических мутаций, приводящих к развитию аутовоспалительных синдромов, указывает на необходимость детального изучения этих заболеваний. Применение технологии секвенирования нового поколения, направленной на поиск мутаций в целевых генах у пациентов с клинической картиной аутовоспалительного состояния, позволило нам выявить не описанную ранее мутацию у пациента с периодической лихорадкой и назначить патогенетическое лечение препаратом моноклональных антител к IL 1. В результате были продемонстрированы высокая эффективность и безопасность канакинумаба для лечения TRAPS-синдрома.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

К. В. Савостьянов — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Novartis.

Т. В. Слепцова — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Centocor.

А. А. Пушков — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Novartis.

Р. В. Денисова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis.

Т. М. Бзарова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer.

К. Б. Исаева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Novartis.

ORCID

Е. И. Алексеева <http://orcid.org/orcid.org/0000-0002-3874-4721>

Т. В. Слепцова <http://orcid.org/orcid.org/0000-0003-2827-3812>

Р. В. Денисова <http://orcid.org/orcid.org/0000-0002-1317-9914>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К. *Лихорадка у детей: руководство*. — М.; 2014. — 400 с. [Tatochenko VK. *Likhoradka u detei: rukovodstvo*. Moscow; 2014. 400 p. (In Russ.)]
2. Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Савостьянов К.В. и др. Высокая эффективность канакинумаба у пациента с поздно диагностированным криопиринассоциированным синдромом (синдром CINCA) // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 4. — С. 456–461. [Sleptsova TV, Alexeeva EI, Savostianov KV, et al. High efficiency of Kanakinumabum for a patient with a late diagnosed chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome (CINCA). *Pediatric pharmacology*. 2015;12(4):456–461. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v12i4.1428.
3. Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Савостьянов К.В. и др. Опыт применения канакинумаба у пациента с тяжелым криопиринассоциированным синдромом (синдром CINCA/NOMID) // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 3. — С. 97–103. [Sleptsova TV, Alexeeva EI, Savost'yanov KV, et al. Experience in application of Canakinumab in patients with cryopyrin-associated syndrome (syndrome CINCA/NOMID). *Current pediatrics*. 2014;13(3):97–103. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v13i3.1035.
4. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 2. — С. 55–64. [Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children (The Lecture from 18th of September 2013, Conference «Topical Problems of Diagnostics and Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis» (18–20 of September, 2013, St. Petersburg)). *Current pediatrics*. 2014;13(2):55–64. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v13i2.973.
5. HGMD Professional [Internet]. Human Gene Mutation Database; 2016. TNFRSF1A [cited 2016 Aug 5]; [about 1 p.]. Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=TNFRSF1A>.
6. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(10):1599–1605. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201271.
7. Алексеева Е.И., Савостьянов К.В., Слепцова Т.В. и др. Клинические и молекулярно-генетические особенности аутовоспалительных синдромов у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 3. — С. 363–373. [Alexeeva EI, Savostyanov KV, Sleptsova TV, et al. Clinical and molecular genetic features of autoinflammatory syndromes in children. *Current pediatrics*. 2015;14(3):363–373. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v14i3.1372.
8. NCBI [Internet]. National Center for Biotechnology Information: National Library of Medicine (US) [cited 2016 Aug 5]; [about 1 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
9. Barron K, Athreya B, Kastner D. *Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases*. In: *Textbook of pediatric rheumatology*. Ed by Cassidy J.T., et al. 6th ed. Elsevier Saunders; 2011. p. 642–660.
10. Kitley JL, Lachmann HJ, Pinto A, Ginsberg L. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology*. 2010;74(16):1267–1270. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d9ed69.
11. Ahmadi N, Brewer CC, Zalewski C, et al. Cryopyrin-associated periodic syndromes: otolaryngologic and audiologic manifestations. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145(2):295–302. doi: 10.1177/0194599811402296.
12. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2160–2167. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184.
13. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med*. 2001;345(24):1748–1757. doi: 10.1056/NEJMra010200.
14. Cantarini L, Lucherini OM, Muscari I, et al. Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): state of the art and future perspectives. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):38–43. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.020.
15. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(5):349–368. doi: 10.1097/00005792-200209000-00002.
16. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):908–913. doi: 10.1002/art.33416.
17. Caorsi R, Federici S, Gattorno M. Biologic drugs in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):81–86. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.027.
18. Ter Haar N, Lachmann H, Ezen S, et al. Treatment of autoinflammatory disease: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678–85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268.