

DOI: 10.15690/vsp.v15i5.1627

Т.В. Слепцова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Бзарова^{1, 2}, К.В. Савостьянов¹, А.А. Пушков¹, К.Б. Исаева¹, Р.В. Денисова¹, О.Л. Ломакина¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Опыт успешного лечения канакинумабом пациентки с недифференцированным аутовоспалительным синдромом

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, 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: 09.10.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

В статье приведен случай успешного применения канакинумаба — препарата моноклональных антител к интерлейкину 1 β — при недифференцированном аутовоспалительном синдроме у пациентки с рефрактерностью к глюкокортикоидам для перорального приема и генно-инженерным биологическим препаратам с другим механизмом действия. Благодаря терапии канакинумабом уже через 8 нед были купированы системные проявления и нормализованы лабораторные показатели активности болезни. В течение всего периода наблюдения (12 мес) не зарегистрировано ни серьезных нежелательных явлений, ни повышения частоты острых респираторных инфекций.

Ключевые слова: дети, аутовоспалительный синдром, канакинумаб, клинический случай.

(Для цитирования: Слепцова Т. В., Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Савостьянов К. В., Пушков А. А., Исаева К. Б., Денисова Р. В., Ломакина О. Л. Опыт успешного лечения канакинумабом пациентки с недифференцированным аутовоспалительным синдромом. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (5): 522–526. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1627)

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы все больший интерес у ревматологов вызывают редкие моногенные, наследуемые по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу генетические синдромы, для которых характерны не только периодически возникающие лихорадочные состояния, но и разнообразная системная симптомати-

ка, в т. ч. поражение суставов, кожи, кишечника, глаз [1]. К аутовоспалительным заболеваниям, представляющим собой широкий спектр нозологий, относится ряд моногенных периодических лихорадок с известным мутирующим геном: криопиринассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin Associated Periodic Syndromes, CAPS); периодический синдром, ассоциированный с

Tatyana V. Sleptsova¹, Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Tatyana M. Bzarova^{1, 2}, Kirill V. Savostyanov¹, Alexander A. Pushkov¹, Kseniya B. Isaeva¹, Rina V. Denisova¹, Olga L. Lomakina¹¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Experience of the Successful Canakinumab Treatment of a Patient with Undifferentiated Autoinflammatory Syndrome

The article presents a case of a successful canakinumab application (preparation of monoclonal antibodies to 1 β interleukin) for undifferentiated autoinflammatory syndrome in a patient with refractoriness to oral glucocorticosteroids and genetically engineered biological drugs with a different action mechanisms. After 8 weeks of canakinumab therapy, systemic manifestations were cropped, and laboratory parameters of the disease activity were normalized. During the entire care period (12 months), neither serious adverse events nor increased incidence of acute respiratory infections have been reported.

Key words: children, autoinflammatory syndrome, canakinumab, clinical case.

(For citation: Sleptsova Tatyana V., Alexeeva Ekaterina I., Bzarova Tatyana M., Savostyanov Kirill V., Pushkov Alexander A., Isaeva Kseniya B., Denisova Rina V., Lomakina Olga L. Experience of the Successful Canakinumab Treatment of a Patient with Undifferentiated Autoinflammatory Syndrome. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (5): 522–526. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1627)

мутациями рецептора к фактору некроза опухоли (Tumor factor Receptor-Associated Periodic fever Syndrome, TRAPS); семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь), другие мультифакториальные заболевания, такие как болезнь Бехчета; периодическая лихорадка, сопровождаемая афтозным стоматитом, фарингитом, аденитом (Periodic Fever, Aphthosis stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis, PFAPA), системный ювенильный артрит, синдром Шницлера и др. [2, 3].

В настоящее время аутовоспалительный процесс рассматривается в качестве основополагающего при развитии разных патологических состояний [4]. Изучив механизмы воспаления и выяснив ключевую роль интерлейкина (лат. *Interleukin*, IL) 1 β в патогенезе аутовоспалительных заболеваний, стало понятно, что к указанной группе можно отнести и некоторые новые нозологические формы (например, CAPS), NLPC4-ассоциированный аутовоспалительный синдром с энтероколитом), а также ряд давно и хорошо известных патологий (болезнь Бехчета, PFAPA, системный ювенильный артрит) [5]. Большинство аутовоспалительных синдромов являются моногенными заболеваниями. Однако в ряде исследований показано, что генетический анализ подтверждает лишь 30–40% клинически установленных диагнозов [2, 6]. Как правило, это наиболее тяжелые для курации пациенты, порой требующие использования всего имеющегося в настоящее время арсенала противоревматических средств, что не всегда оказывается успешным.

В клинических исследованиях установлена центральная роль IL 1 в развитии многих аутовоспалительных синдромов [6, 7]. Применение ингибиторов IL 1 (анакинра, канакинумаб, рилонацепт) в настоящее время представляет собой единственный эффективный метод лечения, по сути, — «терапию спасения» [3, 7]. Однако в случае генетически неподтвержденных аутовоспалительных синдромов предугадать патогенетически правильное лечение крайне сложно. Трудности в постановке диагноза и позднее назначение терапии приводят к выраженной инвалидизации пациентов, развитию жизнеугрожающих осложнений (амилоидоз, синдром активации макрофагов).

В приведенном ниже клиническом наблюдении представлен опыт ведения ребенка с недифференцированным аутовоспалительным синдромом и успешного применения у него моноклонального антитела к IL 1 β канакинумаба.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка С., возраст 3 года 7 мес, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва) в течение 1,5 лет. Из анамнеза известно, что девочка родилась от первой беременности, первых срочных родов. Вес 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 национальному календарю. Из перенесенных заболеваний — обструктивный бронхит в возрасте 1 года 2 мес, кишечная инфекция в 1 год 6 мес. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

Первые симптомы заболевания манифестировали у девочки в возрасте 1 года 3 мес (с июня 2014 г.), когда без видимых провоцирующих причин отмечалось повышение температуры тела до 39°C, появилась выраженная вялость. При осмотре педиатром по месту жительства диагностирована ангина; в течение 7 сут проводилась антибактериальная терапия препаратом пенициллинового ряда — с положительным эффектом.

В сентябре 2014 г. у девочки отмечен повторный эпизод лихорадки, появилась хромота; катаральных явлений не наблюдалось. Педиатром по месту жительства назначен антибактериальный препарат азитромицин. В связи с отсутствием эффекта на 3-и сут лечения проведено рентгенологическое исследование органов грудной полости, диагностирована правосторонняя нижнедолевая пневмония. На фоне смены терапии на препарат цефалоспоринового ряда лихорадка была купирована, самочувствие нормализовалось.

Повторный эпизод лихорадки до фебрильных цифр зарегистрирован в январе 2015 г. Девочка амбулаторно наблюдалась ревматологом в федеральном центре. В клинической картине обращали на себя внимание лихорадка, гипертрофия миндалин и гиперемия зева, кольцевидная эритематозная сыпь на спине, ягодицах.

При обследовании отмечалось повышение лабораторных маркеров воспаления: лейкоцитов до 19×10^9 /л (норма до 11,5), тромбоцитов до 590×10^9 /л (норма до 440), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 72 мм/ч (норма до 20), сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 117 мг/л (норма < 5 мг/л). Уровень гемоглобина был снижен до 92 г/л (норма от 120). У ребенка диагностирован синдром Маршалла, назначен метилпреднизолон для перорального приема в дозе 1 мг/кг массы тела в сут по преднизолону в течение 2 сут. На фоне лечения состояние ребенка ухудшалось.

В связи с нарастанием лихорадки до гектических цифр, распространением сыпи на конечности, выраженной вялостью ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства; пациентке проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг в сут, назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг в сут на 3 нед. На фоне лечения у девочки купировалась лихорадка, нормализовались лабораторные показатели активности болезни. Девочка выписана домой.

Через 2 мес после отмены глюкокортикостероидов для перорального приема у пациентки наблюдался очередной эпизод лихорадки, сыпь. Амбулаторно консультирована ревматологом в федеральном центре (Москва), рекомендован прием метилпреднизолона в дозе 1 мг/кг в сут по преднизолону в течение 2 сут. Учитывая рецидивирующие эпизоды лихорадки, неэффективность терапии глюкокортикостероидами для перорального приема с целью верификации диагноза и проведения лечения в апреле 2015 г. ребенок был госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД. Девочка поступила в отделение в возрасте 2 лет 1 мес, через 10 мес от начала болезни. При поступлении состояние ребенка расценено как тяжелое. Отмечались ежедневные неоднократные подъемы

температуры тела до фебрильных цифр, выраженная слабость. При осмотре обращали на себя внимание бледность кожного покрова, тени под глазами, лимфаденопатия с увеличением лимфоузлов преимущественно переднешейной группы до 2 см, гепатомегалия (печень выступала из-под края правой реберной дуги на 2 см). При обследовании в клиническом анализе крови отмечались лейкоцитоз (до $42 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз (до $700 \times 10^9/\text{л}$), значительное повышение СОЭ (до 63 мм/ч), гипохромная анемия (уровень гемоглобина снижен до 77 г/л). В иммунологическом анализе крови — повышение сывороточной концентрации СРБ более чем в 30 раз (до 167 мг/л).

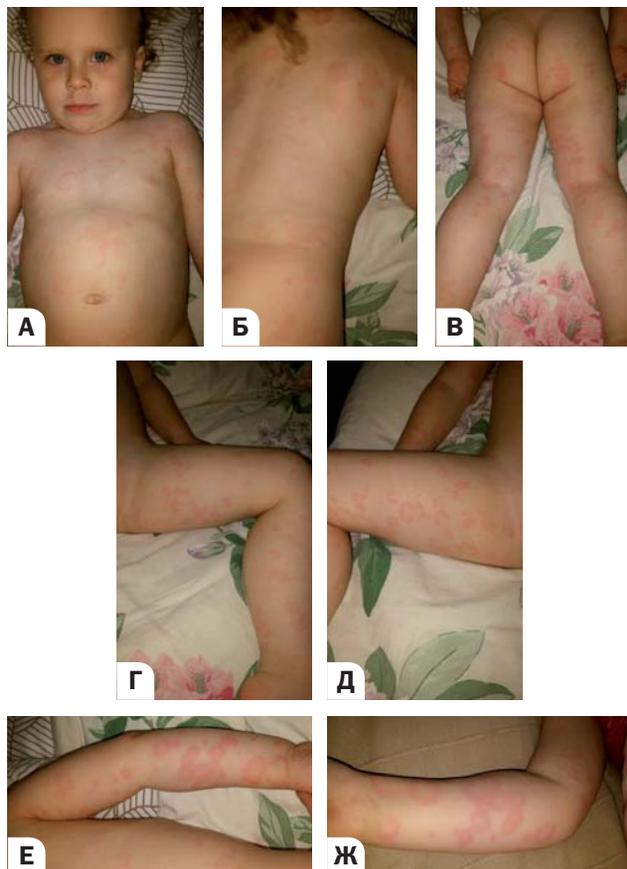
По данным ультразвукового исследования: увеличение размеров правой доли печени до 90 мм, диффузная неоднородность и повышение эхогенности ее паренхимы. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено.

Ребенку выполнены эхокардиография, компьютерная томография легких и брюшной полости, магнитно-резонансная томография головного мозга: данных за серозиты, объемное образование, воспалительные изменения внутренних органов не получено.

Девочку осмотрели офтальмолог и сурдолог: со стороны органов чувств патологии не выявлено.

Молекулярно-генетическое исследование генов *TNFRSF1A*, *NLRP3*, *MEFV*, рекомендованное генетиком, не выявило мутаций, приводящих к развитию TRAPS-синдрома, семейной средиземноморской лихорадки, CAPS. На 3-и сут госпитализации у девочки отмечено уве-

Рис. 1. Общий вид пациентки С. при первом поступлении



личение миндалин, появление налета на них. По данным компьютерной томографии выявлены инфильтративные изменения в нижней доле правого легкого. Назначены антибактериальная терапия цефепимом, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Положительной динамики не отмечалось. На 3-и сут антибактериальной терапии у пациентки было зафиксировано выраженное ухудшение состояния: повышение температуры до 41°C , нарастание слабости и вялости, появление обильной эритематозной пятнистой и кольцевидной сыпи на теле и конечностях (рис. 1). После проведения пункции костного мозга, исключения объемных образований по жизненным показаниям девочке проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг в сут № 3. На фоне лечения купировались лихорадка и сыпь, нормализовались лабораторные показатели активности крови. На 14-е сут девочка выписана домой под наблюдение ревматолога.

Спустя 5 нед у девочки возобновились подъемы температуры тела, появилась кольцевидная сыпь на туловище, конечностях; жаропонижающие средства были неэффективны.

Таким образом, ранний возраст ребенка, рецидивирующие эпизоды воспаления (лихорадка, сыпь, высокие лабораторные показатели активности) свидетельствовали в пользу аутовоспалительного синдрома. Однако мутаций в генах *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MFEV* обнаружено не было. Учитывая высокий риск развития нежелательных явлений на фоне приема преднизолона (развитие низкорослости, остеопороза, ожирения, психоза, гормонозависимости, гормонорезистентности, задержки полового развития), неэффективность глюкокортикостероидов для перорального приема до 1–2 мг/кг в сут, агрессивное течение заболевания, было принято решение о назначении генно-инженерного биологического препарата рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к рецептору IL 6 тоцилизумаба.

Анализ темпов развития терапевтического эффекта тоцилизумаба при схеме введения внутривенно в дозе 12 мг/кг 1 раз в 2 нед показал, что на фоне сохранения сыпи и периодического субфебрилитета уже после первой инфузии купировалась фебрильная лихорадка, снизились лабораторные показатели активности болезни, наблюдалось общее улучшение состояния ребенка.

С июня 2015 г. у девочки отмечено учащение эпизодов повышения температуры до субфебрильных значений, обострение кожного синдрома; сохранялась лимфаденопатия. В октябре 2015 г. вновь рецидивировали лихорадка, сыпь. Ребенок был госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД. При этом число лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, СОЭ, а также сывороточной концентрации СРБ соответствовали возрастной норме.

Учитывая ранний дебют заболевания, недостаточную эффективность проводимой глюкокортикостероидной терапии и высокий риск ее тяжелых осложнений при назначении преднизолона, а также развитие резистентности к тоцилизумабу, было принято решение о назначении пациентке препарата канакинумаба — ингибитора IL 1 β , зарегистрированного по показанию к лечению

криопиринассоциированного периодического синдрома. Препарат вводили подкожно в дозе 4 мг/кг 1 раз в 4 нед. Уже после первой инъекции купировалась лихорадка, а через 8 нед лечения полностью исчезла сыпь (рис. 2), выросла общая двигательная активность.

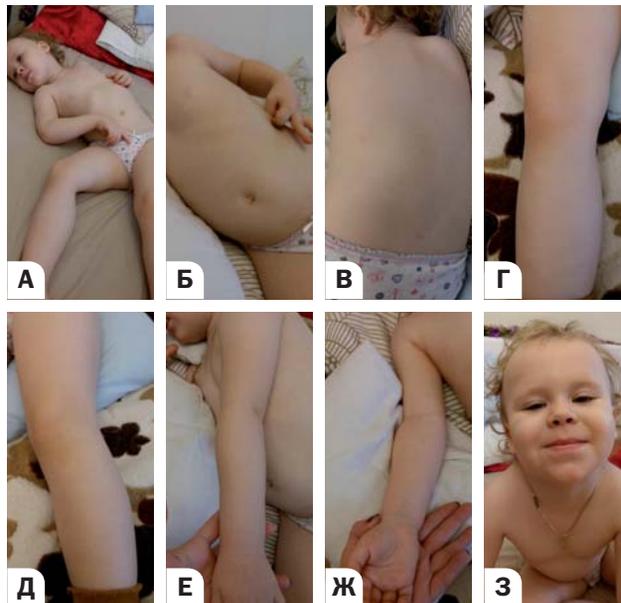
Учитывая данные клинической картины (рецидивирующие лихорадка, сыпь, лимфаденопатия), отличный эффект терапии моноклональными антителами к IL 1 β , с целью верификации аутовоспалительного синдрома девочке проведено дополнительное молекулярно-генетическое обследование — исследование генов *NLRP3*, *NLRC4*, *IL1RN*, *TRNT1*, *TMEM173*, *PSMB8*, *TNFRSF1A*, *MVK*, *LACC1*, *MEFV*, *NOD2*, *LPIN2*, *NLRP12*, *CECR1* методом секвенирования нового поколения. Патогенных мутаций не выявлено. На фоне терапии канакинумабом в течение 12 мес у пациентки сохраняется ремиссия болезни; эпизодов лихорадки, сыпи не отмечалось. На протяжении всего периода наблюдения не зарегистрировано ни серьезных нежелательных явлений, ни увеличения частоты острых респираторных инфекций.

ОБСУЖДЕНИЕ

Аутовоспалительные заболевания объединены признаками острой общевоспалительной реакции организма, такими как лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, повышение уровня маркеров воспаления, отсутствие аутоантител. При этом агрессивное течение аутовоспалительных синдромов, в т.ч. неустановленной этиологии, а также развитие жизнеугрожающих осложнений обуславливают необходимость назначения таргетной патогенетической терапии сразу после верификации диагноза. Однако в ряде случаев необъяснимые эпизоды лихорадки, сыпи, серозиты, артралгии и другие симптомы, наблюдаемые при аутовоспалительных заболеваниях, могут не соответствовать конкретному диагнозу, а генетические тесты при этом — быть отрицательными [6].

По данным литературы, IL 1 и 6 являются ключевыми индукторами воспаления у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями [7]. Учитывая ключевую роль IL 1 в запуске воспалительных реакций при аутовоспалительных синдромах [6], важное место в лечении занимает активная противовоспалительная терапия, направленная на блокирование IL 1 β , позволяющая при этом не только модифицировать течение заболевания, но и снизить риск развития тяжелых, потенциально летальных осложнений, таких как амилоидоз [7, 8]. К настоящему времени для многих аутовоспалительных синдромов разработана подобная терапия. Так, в странах Европы и США используются препараты, прошедшие регистрацию при аутовоспалительных заболеваниях: рекомбинантные растворимые антагонисты рецепторов IL 1 β — анакинра; фрагменты рекомбинантных растворимых рецепторов IL 1 — рилонацепт (димерный соединенный белок, состоящий из экстрацеллюлярного лиганд-связывающего домена рецептора к IL 1 и добавочного белка к рецептору IL 1, соединенного с Fc-фрагментом человеческого IgG1) и канакинумаб (полностью человеческие моноклональные антитела к IL 1 β) [3, 7]. В России из группы ингибиторов IL 1 используется только канакинумаб, зарегистри-

Рис. 2. Общий вид пациентки С. на фоне лечения



рованный на основании международных многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследований в 2011 г. для пациентов с криопиринассоциированным периодическим синдромом [7, 9, 10].

Одними из первых опубликовали результаты многоцентрового 48-недельного двойного слепого рандомизированного исследования (III фаза) по оценке эффективности канакинумаба у пациентов с CAPS H. Lachmann и соавт. [9]. У всех участников исследования ($n = 35$) в I открытой фазе в течение суток были купированы все симптомы заболевания. К концу исследования у 34 (97%) из них признаки активности отсутствовали или были минимальными. В дальнейшем J. В. Kuemmerle-Deschner и соавт. подтвердили высокую эффективность препарата при лечении 166 взрослых и детей с CAPS [10]. По нашим данным, блокада IL 1 обеспечивает быстрое купирование системной воспалительной реакции, повышение качества жизни и улучшение функций пораженных органов (зрения, слуха) у пациентов как с криопиринассоциированными синдромами, так и с другими вариантами периодических лихорадок [11].

В последнее время было показано, что блокада IL 1 высокоэффективна и у пациентов с недифференцированными аутовоспалительными синдромами [6]. По данным S. R. Harrison и соавт., блокада IL 1 обеспечила полное купирование эпизодов воспаления у 9 из 11 пациентов с недифференцированными аутовоспалительными синдромами, резистентными к лечению болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами; у одного пациента отмечен недостаточный эффект, другому участнику препарат был отменен из-за развития нежелательной реакции в месте инъекции [6].

Учитывая положительные результаты международных исследований канакинумаба, продемонстрировавшего высокую эффективность и безопасность у детей с аутовоспалительными синдромами, инициация лечения нашей пациентки именно этим препаратом была оправдана.

Использование канакинумаба для лечения резистентного к глюкокортикостероидам и блокаде IL 6 аутовоспалительного синдрома неустановленной этиологии продемонстрировало быстрое купирование клинических и лабораторных показателей активности болезни и стойкий терапевтический эффект. В течение 12 мес лечения болезнь находится в неактивной стадии; нежелательных явлений на фоне терапии не зафиксировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленного клинического случая демонстрирует тяжелое течение недифференцированного аутовоспалительного синдрома, характеризующегося фебрильной лихорадкой, сыпью, высокими лабораторными показателями активности, развитием вторичной резистентности к тоцилизумабу, недостаточной эффективностью глюкокортикостероидов. Назначение канакинумаба (человеческих моноклональных антител к IL 1 β) позволило снизить клинические и лабораторные показатели активности болезни и обеспечило стадию неактивной болезни в течение одного года наблюдения. Полученные результаты свидетельствуют о рациональности выбора препарата и демонстрируют его высокую эффективность при лечении аутовоспалительного периодического синдрома неустановленной этиологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Barron K, Kastner D. *Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases*. In: *Textbook of pediatric rheumatology*. Ed by R.E. Petty. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. p. 609–626.
3. Caso F, Rigante D, Vitale A, 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.
4. Galon J, Aksentijevich I, McDermott MF, et al. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol*. 2000;12(4):479–486. doi: 10.1016/s0952-7915(00)00124-2.
5. Takei S. Systemic JIA as an autoinflammatory disease. *Inflamm Regen*. 2011;31(1):52–62. doi: 10.2492/inflammregen.31.52.
6. Harrison SR, McGonagle D, Nizam S, et al. Anakinra as a diagnostic challenge and treatment option for systemic autoinflammatory disorders of undefined etiology. *JCI Insight*. 2016;1(6):e86336. doi: 10.1172/jci.insight.86336.

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/0000-0002-3874-4721>

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

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

7. 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.
8. Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of Anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2013;4:351. doi: 10.3389/fimmu.2013.00351.
9. Lachmann H, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner GB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2416–2425. doi: 10.1056/nejmoa0810787.
10. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2095–2102. doi: 10.1136/ard.2011.152728.
11. 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. 358–363. [Alexeeva EI, Savostyanov KV, Sleptsova TV, et al. Clinical and molecular genetic features of autoinflammatory syndromes in children. *Current pediatrics*. 2015;14(3):358–363. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i3.1372.