

Reviews, 4(3).

10. Hinz B., Rau T., Augel D. et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:222–35.
11. Batlle-Gualda E., Roman Ivorra J., Martin-Mola E. et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartil* 2007;15(8):900–8.
12. Letzel H., Megard Y., Lamarca R. et al. The efficacy and safety of aceclofenac versus placebo and naproxen in women with primary dysmenorrhoea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;129(2):162–8.
13. Presser Lima P., Fontanella V. Analgesic efficacy of aceclofenac after surgical extraction of impacted lower third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35(6):518–21.
14. Schattenkirchner M., Milachowski K.A. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheum* 2003;22(2):127–35.

15. Lemmel E.M., Leeb B., De Bast J. et al. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. *Curr Med Res Opin* 2002;18(3):146–53.
16. Huskinson E.C., Irani M., Murray F. A large prospective open-label, multi-centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheum Inflamm* 2000;17:1–7.
17. Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004;27:411–20.
18. Lanas A., Garsia-Rodriguez L., Arroyo M. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin, and combinations. *Gut* published online 10 may 2006; doi: 10.1136/gut.2005.080754
19. Grau M., Guasch J., Montero J. et al.

- Pharmacology of the potent new non-steroidal anti-inflammatory agent aceclofenac. *Arzneimittelforschung* 1991;41(12):1265–76.
20. Peris F., Bird H.A., Serni U. et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus NSAIDs in patients with common arthritis disorders: a meta-analysis. *Eur J Rheum Inflamm* 1996;16:37–45.
 21. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006;27(14):1657–63.
 22. Blot L., Marcellis A., Devogelaer J.P. et al. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol* 2000;131(7):1413–21.
 23. Maneiro E., Lopez-Armada M.J., Fernandez-Sueiro J.L. et al. Aceclofenac increases the synthesis of interleukin 1 receptor antagonist and decreases the production of nitric oxide in human articular chondrocytes. *J Rheum* 2001;28(12):2692–9.

Опыт применения ингибитора ИЛ 1 β (анакинра) у пациента с CINCA/NOMID-синдромом

С.О. Салугина, Е.С. Федоров, Н.Н. Кузьмина
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

CINCA/NOMID-синдром (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease – хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание) относится к группе редких врожденных аутовоспалительных заболеваний/синдромов (ABC) – криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS) [1, 2]. Кроме данной патологии, которая является наиболее тяжелой по течению и прогнозу, в группу CAPS входят также семейный холодовой ABC/семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria – FCAS/FCU) и синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells Syndrome – MWS).

Все три заболевания данной группы обусловлены мутацией гена *CIAS1*, расположенного на длинном плече 1-й пары хромосом и кодирующего белок криопирин, обозначаемый также как NALP3, PYPAF1, CATERPILLER1.1, NLRP3 [3–8]. Тип наследования заболевания – аутосомно-доминантный [2, 3, 6]. Мутация *CIAS1*-гена обнаруживается не у всех больных: среди пациентов с CAPS – только у 60%, с MWS и NOMID – у 50–70%, что указывает на генетическую гетерогенность этих трех синдромов [3, 9].

За первые 2 года после создания международного регистра ABC EUROFEVER в него включено 180 пациентов с CAPS [10, 11], хотя в реальной практике их значительно больше, при этом описано более 100 пациентов с CINCA/NOMID-синдромом [12]. Сведения о распространенности этих синдромов в мире вариabельны и зачастую недостоверны из-за недостаточной информированности врачей об этом заболевании и вследствие этого гипо- или гипердиагностики. Частота CINCA/NOMID, например в США, составляет около 1 на 1 млн [13], хотя специальных исследований не проводилось и вероятное число недиагностированных случаев, особенно MWS, может быть большим.

CINCA/NOMID-синдром является наиболее тяжелой формой CAPS. Впервые он описан в 1973 г. J. Lorber [14, 15], в 80-е годы его изучали А.М. Prieur и С. Griscelli, поэтому иногда можно встретить название «Prieur–Griscelli syndrome», затем D. Goldsmith, а в дальнейшем и другие авторы предложили рассматривать его как определенный клинический тип заболевания [16–21]. Синдром описан как хроническое воспалительное заболевание с сыпью, суставной симптоматикой и хроническим асептическим

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

менингитом. Ассоциация с геном *NLRP3* была установлена в 2002 г. [4, 13, 18], однако, как уже было указано, мутация обнаруживается только у 50–60% больных. Частота данного синдрома крайне мала и составляет <1 на 1 млн. Большинство случаев CINCA/NOMID спорадические, хотя встречаются и семейные формы [16], которые стало возможным наблюдать благодаря успехам в терапии этого заболевания и улучшению выживаемости пациентов. Клинические проявления CINCA/NOMID-синдрома дебютируют уже на первом году жизни, во многих случаях — с рождения; 33–55% детей рождаются преждевременно и являются маловесными [8, 13, 17, 22]. Визитной карточкой CINCA/NOMID наряду с лихорадочным синдромом является триада, отражающая вовлечение в процесс трех больших систем организма: кожи, суставов и ЦНС [23]. Лихорадка, часто ежедневная, рецидивирует на протяжении болезни и не бывает эпизодической, в редких случаях отсутствует [16]. Уртикарная сыпь по типу крапивницы, отмечается иногда с первых дней жизни, в отличие от других синдромов, может быть практически постоянной, папулезной (рис. 1, а–г). Характер и интенсивность сыпи варьируют у разных пациентов, а также во времени и в зависимости от активности заболевания.

Поражение ЦНС имеется почти у всех больных и может проявляться хроническим асептическим менингитом (90%) с головной болью и раздражительностью. В ряде случаев головная боль сопровождается рвотой. Более поздние неврологические нарушения характеризуются повышением внутричерепного давления, приводящего к позднему закрытию переднего родничка, развитию гидроцефалии, задержкой умственного развития и формирования высших когнитивных функций (70%). При магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечаются расширение желудочков и атрофия головного мозга [16]. Иногда могут возникать спастическая диплегия и эпилептиформный синдром. Патогномоничный симптом — нейро-сенсорная глухота, которая выявляется у 75% пациентов [16].

Характерным является поражение суставов, которое определяется у 2/3 пациентов в виде артралгий или

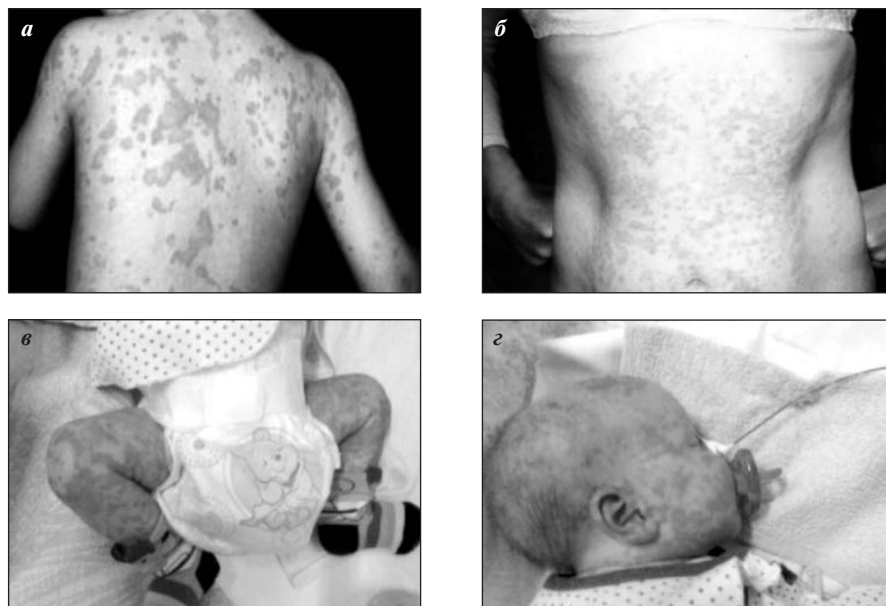


Рис. 1. Кожные высыпания при CINCA/NOMID-синдроме (а–г)

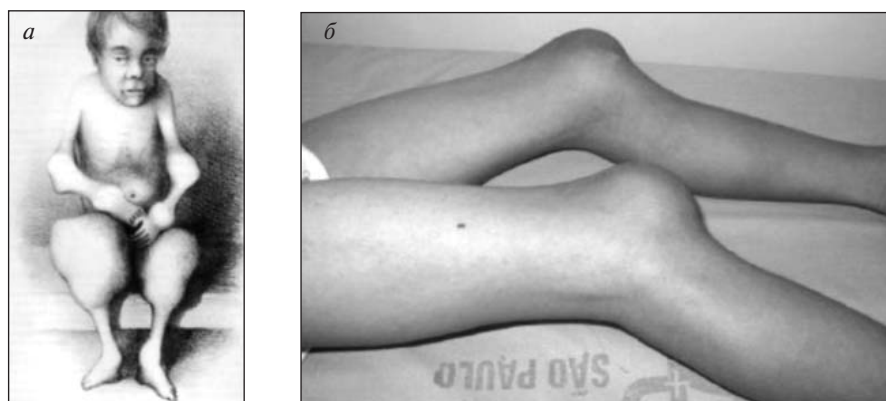


Рис. 2. Суставные изменения при CINCA/NOMID-синдроме (а, б)



Рис. 3. Рентгенологические изменения при CINCA/NOMID-синдроме

транзиторного неэрозивного артрита. У 50% больных поражение суставов отмечается в течение первого года жизни. Наиболее типично симметричное поражение коленных, голеностопных, локтевых и лучезапястных суставов. У трети — половины больных уже к 2 годам развивается тяжелая артропатия, обусловленная ускоренным ростом метафизов и эпифизов длинных трубчатых костей и быстрой оссификацией ядер окостенения, а также разрастанием хряща в отличие от ювенильного артрита (ЮА), при котором отмечается мягкотканная пролиферация синовии (рис. 2, а, б; 3). Изменения в суставах являются причиной болевого синдрома и деформаций, выраженного нарушения

их функций. Истинного синовиального воспаления у пациентов практически не отмечается, не формируют-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ



Рис. 4. Больной А.
с CINCA/NOMID-синдромом
до лечения (а, б)

ся эрозии и сужение суставной щели, как при ЮА. У половины детей с CINCA/NOMID старше 2 лет развивается неструктивный среднетяжелый артрит.

Глазные проявления включают конъюнктивит, передний (50%) или задний (20%) увеит, может наблюдаться атрофия зрительного нерва, приводящая к снижению зрения у 25% и слепоте у 50% больных. Больные имеют своеобразный тип лица, лба, седловидный нос, макроцефалию (см. рис. 2, а), короткие тонкие конечности и туловище.

В 2001 г. были предложены диагностические критерии CINCA/NOMID [23, 24].

Диагноз CINCA/NOMID устанавливается у пациентов с персистирующей мигрирующей уртикарной сыпью различной интенсивности, часто появляющейся с рождения при наличии 1 из следующих признаков:

- симметричная артропатия с эпифизарными и/или метафизарными изменениями (ранняя оссификация надколенника);
- хронический менингит, нейтрофилез в спинно-мозговой жидкости (СМЖ);



Рис. 5. Больной А.
с CINCA/NOMID-синдромом
через 1–2 года лечения анакинрой (а, б)



Рис. 6. Больной А. с CINCA/NOMID-синдромом через 3,5 года лечения анакинрой (а, б)

стить развитие амилоидоза. Пациентам с CINCA/NOMID, имеющим неврологические проявления, проводят МРТ головного мозга, при необходимости — исследование СМЖ, в которой выявляются плеоцитоз, повышение концентрации белка и давления. Имеются данные об увеличении уровня цитокинов и показателей воспаления в СМЖ при нормальных показателях в сыворотке крови, а также неоптерина как возможного маркера заболевания.

Лечение пациентов с синдромом CINCA/NOMID — непростая задача. Традиционные терапевтические меропр-

- отсутствие других причин хронического асептического менингита.

Прогноз у пациентов с синдромом CINCA/NOMID всегда считался крайне неблагоприятным. Смертность в подростковом возрасте составляла около 20%, в основном из-за развития инфекционных осложнений или неврологических нарушений. Частым (25%) осложнением и причиной гибели пациентов является АА-амилоидоз, который в 20% наблюдений развивается уже к 20 годам [8, 13, 17, 22].

Необходимые диагностические процедуры включают лабораторное и инструментальное обследования, генетическое тестирование. Характерны повышение (иногда более чем в 5 раз) уровня острофазовых показателей (СОЭ, СРБ, SAA и т. д.), лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов, причем повышение острофазовых показателей может быть постоянным. Типично также развитие анемии на фоне хронического заболевания [3, 25, 26]. Если определяется протеинурия, необходимо тщательно исследовать функцию почек, чтобы не пропу-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ятия, проводимые у больных с лихорадкой неясного генеза и включающие применение антигистаминных и антибактериальных средств, эффекта в подобных случаях практически не дают. Стандартное противоревматическое лечение с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), классических иммуносупрессивных и цитостатических средств, в том числе метотрексата, циклоспорина, азатиоприна, циклофосфана, также неэффективно. Некоторое улучшение отмечалось при использовании высоких доз глюкокортикоидов (ГК) и талидомида [3, 14, 26]. Такая терапия могла облегчить проявления и даже прервать атаку болезни, но не меняла ее течение и прогноз, который у пациентов с CINCA/NOMID до внедрения биологической (антицитокиновой) терапии был фатальным. В ряде случаев наблюдали хороший эффект этанерцепта в отношении суставных проявлений, однако не отмечено его влияния на сыпь, лихорадку и острофазовые реактанты [13, 27].

Поскольку во многих исследованиях показана ключевая роль ИЛ 1 β как основного медиатора воспаления при CAPS, было предложено использовать у этих больных препараты, ингибирующие функцию цитокинов данной группы. Положение коренным образом улучшилось с началом широкого применения ингибиторов ИЛ 1, под влиянием которых значительно уменьшались все симптомы заболевания [13, 14, 24, 28–32]. Одним из основных ингибиторов ИЛ 1 является препарат рекомбинантных растворимых антагонистов рецепторов к ИЛ 1 анакинра. Предварительные исследования у взрослых больных ревматоидным артритом (РА) показали его эффективность и хорошую переносимость, и в 2001 г. он был одобрен FDA для применения при РА в США, а в 2002 г. — в странах Европы [14]. В первых сообщениях о терапии этим препаратом 2 пациентов с MWS (ежедневное подкожное введение 100 мг) указывалось на исчезновение симптомов заболевания в течение нескольких часов [33]. В дальнейшем появились другие публикации, в которых также описана эффективность анакинры [33–39]. Они послужили основой для проведения больших многоцентровых исследований. В одном проспективном исследовании анакинра была назначена 18 пациентам с CINCA/NOMID [28]. Препарат вводился ежедневно, подкожно в дозе 1–2 мг/кг. Все больные имели 2 из следующих симптомов: уртикарную сыпь, поражение ЦНС или эпифизарную гипертрофию. Возраст пациентов варьировал от 4 до 32 лет. Эффективность лечения оценивали через 1; 3 и 6 мес после 1-й инъекции. У всех больных отмечены быстрое (в течение 3 дней) исчезновение сыпи и снижение уровня острофазовых показателей (CRP/SAA) в течение 1 мес. Ремиссия была зарегистрирована у 8 пациентов через 3 мес, у 10 через 6 мес лечения. Доза ГК была снижена у 80% больных. Запланированное протоколом прерывание терапии привело в большинстве наблюдений к возобновлению всех симптомов в течение 1 нед. Эффект лечения CINCA/NOMID этим препаратом был столь очевиден, что контролируемые испытания не могли быть проведены по этическим соображениям [28, 31, 33].

Аналогичные результаты были получены в другом исследовании при использовании анакинры у 22 пациентов с CAPS [37]. Отличный результат отмечен у 15 больных в виде ремиссии через 6–12 ч после введения препарата. По-

бочные реакции (местная реакция и респираторные инфекции) были нечасты. Ввиду высокой эффективности некоторое время препарат использовался при CAPS off-label.

По данным регистра EUROFEVER, при использовании анакинры у 61 пациента с CAPS полная ремиссия констатирована в 64% случаев и частичный ответ — в 34% [40]. По данным различных когортных исследований, из 107 больных, получавших анакинру, ответили на терапию 79%, при этом отмечалось улучшение слуха [40]. Было показано, однако, что применение анакинры не всегда влияет на острофазовые реактанты, что нередко являлось поводом для постепенного увеличения дозы препарата с целью достижения полной ремиссии. Не у всех пациентов анакинра была эффективна в отношении наиболее тяжелых проявлений со стороны ЦНС и костных изменений [41], у них использовали другие препараты, ингибирующие действие ИЛ 1, — рилонацепт и канакинумаб.

Приводим наше клиническое наблюдение.

Больной А., 10 мес. Родители впервые обратились в НИИР РАМН в мае 2007 г. с жалобами на ежедневные подъемы температуры до фебрильных цифр в разное время суток, длящиеся несколько часов, конъюнктивит, кожные высыпания по типу крапивницы.

Ребенок от 2-й беременности, протекавшей с ОРВИ и гриппом в первом триместре, 2-х родов на 38-й неделе. Отмечались изменения плаценты по типу «вываренной». Со 2-го дня жизни по всему туловищу появились полиморфные кожные высыпания по типу крапивницы, не сопровождающиеся зудом. С рождения до 4–5 мес — пенистый стул до 7 раз в день, нормализовавшийся после введения прикорма и назначения лактазы. В 3 мес в общем анализе крови выявлены анемия, повышение СОЭ до 40 мм/ч. Вакцинирован в родильном доме БЦЖ и против гепатита. В дальнейшем вакцинация была запрещена. На первом году дважды перенес ОРВИ, в 9 мес — двусторонний острый евстахеит, средний катаральный отит дважды, блефароконъюнктивит (в 4 и 9 мес), по поводу чего получал антибактериальное лечение. В 10 мес при обследовании в НИИ педиатрии и детской хирургии (Москва) диагностированы дефект межпредсердной перегородки, дисбактериоз II степени, рахит II стадии. Аллергический анамнез: достоверно аллергических реакций не отмечено. У старшего брата — атопический дерматит, отеки век. Семейный анамнез не отягощен.

Анамнез заболевания. Немотивированные подъемы температуры с 7 мес, персистирующая крапивница, явления конъюнктивита, изменения в анализах крови послужили поводом для госпитализации в НИИ педиатрии и детской хирургии. При обследовании выявлены лейкоцитоз до $17 \cdot 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом до 12%, снижение уровня гемоглобина до 84 г/л и железа до 2,5 мкмоль/л (нижняя граница нормы — 6,6), повышение СОЭ до 37 мм/ч, СРБ до +++++, уровень ферритина — в пределах нормы. Исключены сепсис, инфицирование вирусом Эпштейна—Барр, герпеса, цитомегаловирусом, токсоплазмоз, микоплазменная, хламидийная инфекции, гепатит, паразитарные инфекции, онкогематологический процесс (в совокупности с результатами миелограммы), эндокринные заболевания, туберкулез. Направлен в НИИР РАМН для исключения ревматического заболевания.

При осмотре состояние средней тяжести, температура нормальная. Рост 76 см. Кожные высыпания по типу

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

крапивницы по всему туловищу, на лице, конечностях, без зуда (рис. 4, а, б). Пальпируются увеличенные паховые, шейные лимфатические узлы, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями. Все суставы внешне и функционально сохранены. Внутренние органы — без видимой патологии. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень на 1,5 см выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Заподозрено наличие редкого ABC — CINCA/NOMID. Для подтверждения диагноза рекомендовано дополнительное обследование.

Результаты дополнительного обследования. ЛОР (аудиограмма) — левосторонний острый туботит, двусторонний острый евстахеит, острый средний отит. Снижение амплитуды слухового ответа, больше слева. Рентгенография коленных суставов: умеренный остеопороз в метафизах. Метафизы расширены, края заострены, больше внутренние. Умеренная варусная деформация всех костей. Эпифизы не изменены. Зоны роста расширены, определяются полосы обызвествления, неравномерное склерозирование. Соотношение костей в суставах правильное. Заключение: рахитические изменения с наличием варусной деформации трубчатых костей. МРТ головного мозга: очаговых изменений в веществе головного мозга нет. Выраженное расширение субарахноидальных конвексимальных пространств по всей поверхности. Углубление борозд. Признаки атрофии коркового вещества в лобных, теменных, височных долях. Дифференциация на корковое и мозговое вещество выражена не везде четко. Боковые желудочки значительно расширены с компрессией окружающих структур. Признаки атрофии мозолистого тела. Ретробульбарное пространство обеих глазниц расширено. Диаметр зрительных нервов сужен с обеих сторон. Участки пониженного МР-сигнала по их ходу. Срединные структуры симметричны, не смещены. Гипофиз с нечеткими контурами. Заключение: смешанная гидроцефалия с признаками атрофии коры головного мозга, зрительных нервов, мо-

злистого тела. Нейросонография: дилатация передних рогов боковых желудочков легкой степени. Консультация окулиста: тяжелое воспалительное заболевание обоих глаз, пануеит неясной этиологии, блефароконъюнктивит. Исследование цитокинов: ИЛ 1 β — 152,0 нг/мл (норма <5 нг/мл), ИЛ 6 — 8,7 нг/мл (норма <4,1 нг/мл), ФНО α — 12,1 нг/мл (норма <8,1 нг/мл).

Таким образом, совокупность клинических признаков — дебют заболевания с рождения, полиморфная сыпь, лихорадка, абдоминальный синдром, глазные изменения (конъюнктивит, пануеит), смешанная гидроцефалия с признаками атрофии коры головного мозга и других структур, выявленные при МРТ, снижение слуха, повышение уровня острофазовых маркеров воспаления (СОЭ, СРБ, лейкоцитоз, анемия), а также ИЛ 1 β — позволили верифицировать окончательный диагноз: криопирин-ассоциированный периодический синдром: CINCA/NOMID. В дальнейшем диагноз был подтвержден выявленной мутацией гена CIAS1 (G569R-мутация).

Назначение ГК в дозе 1,5 мг/кг в сутки не привело к положительному результату. В течение года (до мая 2008 г.) сохранялись рецидивы лихорадки, сыпи, увеита, появились артралгии голеностопных суставов, потребовавшие применения НПВП, отставание в физическом развитии (за год не вырос). С мая 2008 г., после подтверждения диагноза в Национальном институте здоровья США в рамках международного исследования ребенку назначена анакинра (ежедневно, подкожно в дозе 2–4 мг/кг). В дальнейшие 4 года наблюдения на фоне лечения состояние мальчика заметно улучшилось, нормализовались лабораторные показатели, температура, купировались сыпь и суставные проявления, не рецидивировал увеит, физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту (рис. 5, а, б; 6, а, б), ребенок вырос на 25 см, через 2 мес после начала терапии анакинрой отменен преднизолон. Однако сохранялись признаки внутричерепной гипертензии, нарушения слуха. Тем не менее эффект анакинры расценен как очень хороший, рекомендовано дальнейшее введение препарата.

ЛИТЕРАТУРА

- Кузьмина Н.Н., Салугина С.О., Федоров Е.С. Аутовоспалительные заболевания/синдромы у детей. Учебно-методическое пособие. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012; 104 с.
- Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы — мультидисциплинарная проблема современной медицины. Доктор.Ру 2011;7(66):58–65.
- Kuijk L.M., Hoffman H.L., Neven B. et al. Episodic Autoinflammatory Disorders in Children. In: Handbook of Systemic Autoimmune Disease. V. 6. Pediatrics in Systemic Autoimmune Disease. R. Cimas, T. Lehman (eds). Elsevier, 2008; 119–135.
- Feldman J., Prieur A.-M., Quartier P. et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. Am J Hum Genet 2002;71:198–203.
- Hoffman H.M., Mueller J.L., Broide D.H. et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrine-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Nat Genet 2001;29:915–21.
- Neven B., Callebaut I., Prieure A.-M. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS and FCU. Blood 2004;103:2809–15.
- Cuisset L., Jeru I., Dumont B. et al. and the French CAPS study group. Mutation in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. Ann Rheum Dis 2011;70:495–9.
- Aksentjevich I., Putnam C.D., Remmers E.F. et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. Arthr Rheum 2007;56:1273–85.
- Manji G.A., Wang L., Geddes B.J. et al. PYPAF1, a PYRYN-containing Apaf-like protein that assembles with ASC and regulated activation of NF-kappaB. J Biol Chem 2002;277:11570–5.
- Ozen S., Frenkel J., Ruperto N. et al. The Eurofever Project: towards better care for autoinflammatory diseases. Eur J Pediatr 2011;170(4):445–52.
- Naselli A., Frenkel J., Ozen S. et al. The EUROFEVER registry for autoinflammatory disease: update on enrollment after 2 years. Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl. 3):114.
- Prieur A.M. CINCA syndrome. Orphanet Encyclopedia, 2003.
- Toker O., Hashkes P.J. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). Biologics: Targets & Therapy 2010;4:131–8.
- Yu J.R., Leslie K.S. Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: An Update on Diagnosis and Treatment Response. Curr Allergy

- Asthma Rep 2011;11(1):12–20.
15. Lorber J. Syndrome for diagnosis: dwarfing, persistently open fontanelle; recurrent meningitis; recurrent subdural effusions with temporary alternate-sided hemiplegia; high-tone deafness; visual defect with pseudopapilloedema; slowing intellectual development; recurrent acute polyarthritis; erythema marginatum, splenomegaly and iron-resistant hypochromic anaemia. *Proc R Soc Med* 1973;66(11):1070–1.
 16. Barron K., Athreya B., Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases in: *Textbook of pediatric rheumatology*. Ed. by J.T. Cassidy et al. 6th ed. Elsevier Saunders, 2011;642–60.
 17. Prieur A.M., Griscelli G. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions and mental retardation. *J Pediatr* 1981;99:79–83.
 18. Prier A.M., Griscelli G., Lampert F. et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome, a specific entity analysed in 30 patients, *Scand J Rheum* 1987;66:57–68.
 19. Hassink S.G., Goldsmith D.P. Neonatal onset multisystem inflammatory disease. *Arthr Rheum* 1983;26:668–73.
 20. Huttenlocher A., Frieden I.J., Emery H. Neonatal onset multisystem inflammatory disease. *J Rheum* 1995;22(6):1171–3.
 21. Kilcline C., Shinkai K., Bree A. et al. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disorder: The Emerging Role of Pyrin Genes in Autoinflammatory Diseases. *Arch Dermatol* 2005;141(2):248–53.
 22. Aksentijevich I., Nowak M., Mallah M. et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthr Rheum* 2002;46:3340–8.
 23. Prier A.M. A recently recognized chronic inflammatory disease of early onset characterized by the triad of rash, central nervous system involvement and arthropathy. *Clin Exp Rheum* 2001;19:103–6.
 24. Woo P., Laxer R.M., Sherry D.D. *Pediatric Rheumatology in clinical practice*. Springer, 2007;123–36.
 25. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology* 2004;43:410–5.
 26. Shinkai K., McCalmont T.H., Leslie K.S. Cryopyrin-associated periodic syndrome and autoinflammation. *Clin Exp Dermatol* 2007;33:1–9.
 27. Federico G., Rigante D., Pugliese A.L. et al. Etanercept induces improvement of arthropathy in chronic infantile neurological cutaneous articular (CINCA) syndrome. *Scand J Rheum* 2003;32:312–4.
 28. Lovell D.J., Bowyer S.L., Solinger A.M. Interleukine-1 Blockade by Anakinra Improves Clinical Symptoms in Patients With Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease. *Arthr Rheum* 2005;52:1283–6.
 29. Rigante D., Ansuinii V., Caldarelli M. et al. Hydrocephalus in CINCA syndrome treated with anakinra. *Childs Nerv Syst* 2006;22:334–7.
 30. Frenkel J., Wulfratt N.M., Kuis W. Anakinra in mutation-negative NOMID/CINCA syndrome: comment on the articles by Hawkins et al. and Hoffman and Patel. *Arthr Rheum* 2004;50:3738–9.
 31. Goldbach-Mansky R., Daily N.J., Canna S.W. et al. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease Responsive to Interleukine-1 Inhibition. *New Engl J Med* 2006;355:581–92.
 32. Granel B., Serratrice J., Disdier P. et al. Dramatic improvement with anakinra in a case of chronic infantile neurological cutaneous and articular (CINCA) syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:689–90.
 33. Hawkins P.L., Lachmann H.J., McDermott M.F. Interleukin-1 receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:2583–4.
 34. Ramos E., Arostegui J.I., Campuzano S. et al. Positive clinical and biochemical responses to anakinra in a 3-yr-old patient with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(8):1072–3.
 35. Boschan C., Witt O., Lohse P. et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) due to a novel S331R mutation of the CIAS1 gene and response to interleukin-1 receptor antagonist treatment. *Am J Med Genet A* 2006;140(8):883–6.
 36. Paul S.M., Hildenbrand H., Jain M.S. et al. Functional outcomes of one year of treatment of neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) with Anakinra [abstract]. *Arthr Rheum* 2007;56(Suppl.):291.
 37. Leslie K.S., Lachmann H.J., Bruning E. et al. Phenotype, Genotype, and Sustained Response to Anakinra in 22 Patients With Autoinflammatory Disease Associated With CIAS-1/NALP3 Mutations. *Arch Dermatol* 2006;142:1591–7.
 38. Neven B., Marvillet I., Terrada C. et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/ chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthr Rheum* 2010;62:258–67.
 39. Terrada C., Neven B., Boddaert N. et al. Ocular modifications in a young girl with cryopyrin-associated periodic syndromes responding to interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *J Ophthalmol Infect* 2011;1:133–6.
 40. Haar N., Lachmann H., Ozen S. et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* online on July 2012.
 41. Miyamae T., Inaba Y., Nishimura G. et al. Effect of anakinra on arthropathy in CINCA/ NOMID syndrome. *Pediatric Rheum* 2001;8:9.