На правах рукописи

ШИНГАРОВА МЕЙРИ ШИМАЛОВНА

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВАРИАНТАМИ В ГЕНАХ *TNFRSF1A, NLRP3* И В ДРУГИХ ГЕНАХ АУТОВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва — 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН **Алексеева Екатерина Иосифовна**

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель областного центра детской аллергологии и иммунологии ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»

Продеус Андрей Петрович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Малиевский Виктор Артурович

Ведущая организация:
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____2025 года в «___» часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1 и на сайте http://www.nczd.ru.

Автореферат разослан «___» _____2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) и синдромы человека – группа орфанных, генетически детерминированных состояний, обусловленных нарушениями регуляции врожденной иммунной системы, в некоторых случаях с вторичной активацией адаптивного иммунитета, характеризующихся периодическими приступами воспаления, проявляющихся лихорадкой и клиническими симптомами, имитирующими ревматические болезни, особенно системный ювенильный идиопатический артрит (сЮА) (Schutt C., Siegel D., 2023).

До изобретения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения пациентов с АВЗ использовались глюкокортикоиды (ГК), колхицин и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (БМПРП) (метотрексат и циклоспорин) у пациентов с АВЗ неэффективны (Салугина С.О., Федоров Е.С., 2021). Прорыв в лечении произошел после изучения патогенеза АВЗ, который заключается в активации врожденного иммунитета с гиперпродукцией интерлейкинов (ИЛ) 1β, ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-12 и интерферона -γ, что провоцирует приступы воспаления (Broderick L., Hoffman H., 2022). Поздняя диагностика и несвоевременное назначение таргетной терапии может приводить к развитию инвалидизации, потенциально фатального осложнения АВЗ – амилоидоза и даже к гибели пациентов (Delaleu J. et al., 2021).

Несмотря на известный механизм развития, наличие обновленных классификационных критериев и клинических рекомендаций, верификация диагноза АВЗ сложна и не всегда очевидна. Важными диагностическими критериями являются молекулярно-генетическое исследование и фенотипические особенности АВЗ (Aksentijevich I. et al., 2021).

Степень разработанности темы

Анализ фенотипических и генетических особенностей пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и недифференцированными АВЗ (нАВЗ) опубликованы в нескольких зарубежных исследованиях и систематических обзорах с размером выборки от 16 до 209 пациентов, у которых наиболее частыми клиническими проявлениями АВЗ являлись лихорадка, сыпь, артралгии, миалгии, острый конъюнктивит и боли в животе (C.Cudrici et al., 2020). Отечественные исследования фенотипических особенностей детей с АВЗ проводились на немногочисленных когортах пациентов, либо представлены сериями клинических случаев (Салугина С.О. и соавт., 2022). Частота выявления АВЗ в структуре ревматических заболеваний с выполнением молекулярно-генетического тестирования 3-х генов: *NLRP3*, *TNFRSF1A* и *MVK*, а также эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) изучены в одном российском исследовании, в котором моногенные АВЗ диагностированы у четверти пациентов (Салугина С.О. и соавт., 2017). Основная сложность при верификации диагноза АВЗ заключается в интерпретации результатов молекулярно-генетического исследования, особенно при выявлении низкопенетрантных вариантов, некоторых полиморфизмов в генах, ассоциированных с аутовоспалением, и мозаицизма (Kuemmerle-Deschner J. et al., 2017).

Несмотря на известный патогенез моногенных АВЗ подбор терапии может вызывать определенные трудности, в связи с возможной резистентностью, непереносимостью и/или вторичной неэффективностью ГИБП первой линии терапии из группы ингибиторов ИЛ-1 (Hashkes P. et al., 2019). Опыт применения ГИБП из группы ингибиторов рецептора ИЛ-6 (ИЛ-6р) и ФНО-альфа достаточно скудный, представлен немногочисленными исследованиями и отдельными клиническими случаями, что не позволяет в полной мере оценить их эффективность в качестве альтернативной опции для лечения АВЗ (Akasbi N. et al., 2015).

Цель исследования

Разработать и внедрить в клиническую практику научно обоснованный персонифицированный алгоритм диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, у детей с учетом фенотипических, генотипических особенностей и ответа на различные схемы применения генно-инженерных биологических препаратов.

Задачи исследования

1. Проанализировать особенности демографических, клинических и лабораторных показателей заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, в сравнении с системным артритом.
2. Установить нозологический портрет пациента с аутовоспалительными заболеваниями, ассоциированными с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления.
3. Разработать алгоритм персонифицированной диагностики аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления.
4. Оценить эффективность лекарственной терапии до и после верификации диагноза аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3*, в других генах аутовоспаления, в сравнении с системным ЮА.
5. Разработать алгоритм персонифицированной терапии аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления.

Научная новизна

– впервые на основе сравнительного ретроспективного анализа фенотипических особенностей, генетических вариантов и ответа на различные схемы терапии генно-инженерными биологическими препаратами у детей с «аутовоспалительным фенотипом» и системным артритом разработан и научно обоснован персонифицированный алгоритм диагностики и лечения аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, внедрение, которого в клиническую практику обеспечивает установление диагноза АВЗ и инициацию таргетной биологической терапии на ранних стадиях, до развития необратимых жизнеугрожающих осложнений;

– выявлены клинические проявления и особенности ответа на биологическую терапию, которые позволяют заподозрить развитие аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, в дебюте или после установления первого диагноза;

– аутовоспалительное заболевание в дебюте позволяют заподозрить преимущественно приступообразная фебрильная лихорадка, полиморфная сыпь, периорбитальный отек, отставание в психо-речевом развитии, поражение ЦНС, органов зрения и слуха, тонкого и толстого кишечника; после установления первого диагноза «системный ЮА» – низкая эффективность ингибитора ИЛ-6р (тоцилизумаба) в качестве первого ГИБП, диагноза «ЮА без системных проявлений» – ингибиторов ФНО-α и ГИБП с другим механизмом действия; развитие системного ЮА в дебюте – постоянная фебрильная лихорадка, пятнистая, пятнисто-папулезная сыпь, отсутствие поражения ЦНС, органов зрения и слуха, тонкого и толстого кишечника, отставания в психо-речевом развитии, высокая терапевтическая эффективность ингибитора рецептора ИЛ-6 – тоцилизумаба;

– выявлен фенотипический портрет пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах, ассоциированных с аутовоспалением:

• возраст дебюта от 0 до 10 лет, приступообразная/постоянная фебрильная/субфебрильная лихорадка с частотой приступов 2-3 и >4-х раз в месяц, длительностью – 5-6 и >7 дней, везикулезная/пятнисто-папулезная/мелко- и крупнопятнистая сыпь, боль в животе, диарея с патологическими примесями или без, рвота, увеит и ангиопатия сетчатки, перикардит, боль в грудной клетке, тугоухость, периорбитальный отек, отставание в психо-речевом развитии, асептический

менингит, гидроцефалия – фенотипический портрет пациента с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *TNFRSF1A*;

• возраст дебюта преимущественно от 0 до 5 лет, приступообразная фебрильная лихорадка с частотой приступов 2-3 раза в месяц, длительностью 1-3, 5-6 дне, уртикарная, пятнисто-папулезная, смешанная сыпь, гидроцефалия, асептический менингит, отставание в психо-речевом развитии, тугоухость, конъюнктивит – фенотипический портрет пациента с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *NLRP3*;

• возраст дебюта преимущественно от 0 до 5 лет, приступообразная фебрильная лихорадка с частотой приступов 2 раза в месяц, длительностью 5-6 дней, эритематозная, мелко- и крупнопятнистая, уртикарная, смешанная сыпь, артралгии, сочетание гидроцефалии/головной боли с отставанием в психо-речевом развитии, тугоухость, асцит, поражение глаз (конъюнктивит и врожденная катаракта) и илеит – фенотипический портрет пациента с недифференцированным аутовоспалительным заболеванием;

– выявлено, что ювенильный артрит является «маской» аутовоспалительных заболеваний, о чем свидетельствует установление диагноза «системный ЮА» в качестве первого 92% пациентов с «аутовоспалительным» фенотипом (всем – с вариантами в гене *NLRP3* и других генах аутовоспаления, 82% – в гене *TNFRSF1A*), диагноза «ЮА без системных проявлений» – 8% (все с вариантами в гене *TNFRSF1A*) и назначение ингибитора ИЛ-6р (тоцилизумаба) в качестве первого ГИБП ~70% пациентов с «системным ЮА», 1,4% – с «ЮА без системных проявлений»), а ингибиторов ФНО-α и ГИБП с другим механизмом – 14% пациентов с «аутовоспалительным» фенотипом;

– установлено, что аутовоспалительные заболевания характеризуются генетической гетерогенностью, о чем свидетельствует носительство в гетерозиготном состоянии вариантов неопределенной значимости у 48%, низкопенетрантных – у 36%, патогенных и вероятно патогенных – у 16% пациентов: наиболее часто с неполной пенетрантностью (c.362G>A, p.Arg121Gln) – у 82% носителей гена *TNFRSF1A*, с низкой пенетрантностью (c.592 G>A, p.Val198Met) – у 23% носителей гена *NLRP3*, 36 вариантов неопределенной значимости в генах, ассоциированных с аутовоспалением – у 83,3% пациентов с недифференцированным АВЗ;

– научно обоснован и разработан персонифицированный алгоритм диагностики аутовоспалительных заболеваний, который включает: молекулярно-генетическое исследование по Сэнгеру с частичным/полным анализом генов *NLRP3* и *TNFRSF1A* пациентам с подозрением на ювенильный артрит с лихорадкой; при выявлении патогенных/вероятно патогенных вариантов/VUS – верификацию диагноза CAPS/TRAPS (критерии Eurofever/PRINTO); доброкачественных/отсутствия вариантов – секвенирование нового поколения панели генов аутовоспаления; патогенных/вероятно патогенных вариантов/VUS плюс соответствующий фенотип – верификацию АВЗ; доброкачественных/несоответствующих фенотипу/отсутствия вариантов – нАВЗ и секвенирование клинического/полного экзома; патогенных/вероятно патогенных вариантов/VUS плюс фенотип – верификацию моногенного АВЗ; доброкачественных/несоответствующих фенотипу/отсутствия вариантов в генах – нАВЗ;

– выявлено, что терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, глюкокортикоидами, внутривенным иммуноглобулином у пациентов с «аутовоспалительным» фенотипом оказывает противовоспалительный эффект, проявляющийся снижением лабораторных маркеров воспаления, но не влияет на патогенетические механизмы развития заболевания, о чем свидетельствует персистирование лихорадки, клинических проявлений, функциональной недостаточности, плохого самочувствия детей, увеличение частоты развития гепатомегалии, вторичного гемофагоцитарного синдрома, поражения глаз и желудочно-кишечного тракта;

– доказано, что стандартная биологическая терапия у пациентов с АВЗ достоверно менее эффективна, чем таргетная терапия после генетической верификации диагноза; об этом свидетельствует развитие ремиссии на фоне применения первого ГИБП по протоколу ювенильного артрита у 83% и 28% (p=0,001) пациентов с системным ЮА и «аутовоспалительным» фенотипом, соответственно; даже после 3-х переключений (четыре ГИБП) – только у 50%, напротив, на фоне первого таргетного ГИБП – у 77% (p=0,002) и максимум после одного переключения – у 99% (p=0,001) пациентов с аутовоспалительными заболеваниями; при применении моноклональных антител к рецептору ИЛ-6р (тоцилизумаб) – у 39% с вариантами в гене *TNFRSF1A*, к ИЛ-1β (канакинумаб) – у 33%, 75% и 84% пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и других генах аутовоспаления, соответственно;

– научно обоснован и разработан персонифицированный алгоритм лечения аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, который включает назначение тоцилизумаба/канакинумаба в качестве стартовых ГИБП пациентам с вариантами в гене *TNFRSF1A*, канакинумаба – в гене *NLRP3* и нАВЗ; при неэффективности тоцилизумаба/канакинумаба – переключение на канакинумаб/ тоцилизумаб; при неэффективности канакинумаба у пациентов с вариантами в гене *NLRP3* и нАВЗ – эскалацию дозы канакинумаба/эмпирический подбор ГИБП; при отсутствии ответа на ГИБП с другим механизмом действия – возвращение к стартовому препарату с эскалацией дозы и инициацией терапии глюкокортикоидами.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные факты и сделанные на их основе теоретические выводы дополняют существующие принципы диагностики и протоколы лечения АВЗ у детей.

Диагностика и лечение аутовоспалительных заболеваний, протекающих под «маской» ювенильного артрита, зачастую вызывает большие трудности у педиатров и ревматологов, что усложняет верификацию диагноза и увеличивает срок инициации патогенетической терапии. Поздняя диагностика и лечение приводят к выраженной инвалидизации пациентов, развитию жизнеугрожающих осложнений – вторичного гемофагоцитарного синдрома и амилоидоза, тем самым увеличивая риски полиорганной недостаточности и летального исхода.

Выявление особенностей течения моногенных и недифференцированных АВЗ, клинических и лабораторных проявлений, генетических вариантов и терапевтического ответа на генно-инженерные биологические препараты с разным механизмом действия позволяет разработать и применять персонализированный алгоритм диагностики и лечения моногенных АВЗ у детей до развития полиорганной недостаточности и необратимых изменений.

Методология и методы исследования

Проведено моноцентровое ретроспективное когортное сравнительное исследование медицинской документации пациентов с лихорадочным синдромом и направляющим диагнозом ювенильный артрит с вариантами и без вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 процентили), минимальных и максимальных значений. Для парных сравнений количественных переменных между группами при отсутствии нормального распределения использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, для парных сравнений количественных переменных в рамках одной группы – непараметрический критерий Вилкоксона. Для парных межгрупповых сравнений качественных переменных использовался критерий Пирсона. Для сравнения клинических проявлений в рамках одной группы на момент дебюта заболевания, на момент установления диагноза ревматического заболевания и на момент верификации диагноза аутовоспалительного заболевания был проведен тест Мак-Немара с поправкой Эдвардса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Эффективность различных ГИБП у пациентов

с АВЗ оценивалась с помощью критериев достижения ответа на терапию и критериев неактивной стадии болезни.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Аутовоспалительные заболевания – инвалидизирующие и потенциально смертельные состояния, которые в 90% случаев скрываются под «маской» системного артрита; отличительными клиническими признаками, позволяющими заподозрить развитие АВЗ в дебюте, являются периодичность лихорадки, уртикарная, смешанная (пятнисто-папулезная и уртикарная), эритематозная и везикулярная сыпь, увеит, конъюнктивит, периорбитальный отек, тугоухость, гидроцефалия, асептический менингит, сочетанное поражение верхних и нижних отделов желудчно-кишечного тракта, низкая терапевтическая эффективность ингибиторов ИЛ-6р (тоцилизумаба) и ФНО-α, применяемых по протоколам лечения системного артрита и ЮА без системных проявлений, соответственно, до генетической верификации диагноза.
2. Наличие в генах, ассоциированных с аутовоспалением, патогенных, вероятно патогенных, низкопенетрантных вариантов и вариантов неопределенной значимости свидетельствует о гетерогенности аутовоспалительных заболеваний, но позволяет верифицировать диагноз при условии наличия у пациента «аутовоспалительного» фенотипа.
3. Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, глюкокортикоидами, внутривенным иммуноглобулином оказывает противовоспалительный эффект, проявляющийся снижением лабораторных маркеров воспаления, но не влияет на патогенетические механизмы развития и прогрессирование заболеваний; стандартная биологическая терапия индуцирует ремиссию у 50% пациентов с «аутовоспалительным» фенотипом после 3-х переключений генно-инженерных биологических препаратов; таргетная терапия ГИБП, основанная на генетической верификации диагноза АВЗ – у 98,6% пациентов.
4. Терапия моноклональными антителами к ИЛ-6р тоцилизумабом высокоэффективна у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*, к ИЛ-1β канакинумабом – с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления; в 10% случаев монотерапия генно-инженерными биологическими препаратами не эффективна, что является основанием для назначения внутривенных и пероральных глюкокортикоидов.
5. Персонифицированный алгоритм диагностики и лечения аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, с применением различных методов молекулярно-генетической диагностики, разработанный с учетом фенотипических особенностей, генетических вариантов, ответа на различные схемы применения генно-инженерных биологических препаратов, обеспечивает повышение качества диагностики и оптимизацию лечения аутовоспалительных заболеваний у детей.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения исследования внедрены в научную и клиническую практику ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Результаты исследования включены в лекционный курс программ высшего образования (специалитета, ординатуры), программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки («Педиатрия», «Избранные вопросы детской ревматологии») на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Степень достоверности результатов исследования

Диагностика и лечение АВЗ в современной ревматологической практике основываются на стандартизованном подходе к диагностике и персонифицированном назначении лекарственных

препаратов, что позволяет сократить сроки постановки диагноза и достичь наилучшего эффекта проводимой терапии. Результаты данной работы соотносятся с её целью и задачами, подтверждаются достаточным числом пациентов в группах. В исследовании используются материалы и методы, которые признаны международным ревматологическим сообществом, поэтому возможна сопоставимость полученных результатов с данными, представленными в других исследованиях, посвященных АВЗ.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на: IV Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием в 2022 г., V Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием в 2023г., 25th Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress в 2023г., VII Научно-практической конференции с международным участием «Первичные иммунодефициты: от науки к практике» в 2024 г., VI Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием в 2024г., постерной сессии 28th European Paediatric Rheumatology Congress, 2022 г.

Публикации по теме работы. По теме исследования опубликовано 10 печатных работ, из которых 4 статьи – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук, 1 статья – в зарубежном журнале Frontiers in Medicine, входящий в базу данных Scopus, quartile 1; 5 тезисов – в материалах российских и зарубежных конгрессов (PReS, EULAR, APLAR).

Личный вклад автора. Личное участие автора основано на изучении мировой и отечественной литературы, посвященной состоянию исследуемого вопроса, разработке плана и дизайна исследования, изучении историй болезни пациентов, включенных в исследование, интерпретации полученных статистических данных, оформлении научных статей, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и списка сокращений. Текст изложен на 262 страницах машинописного текста, иллюстрирован 34 таблицами, 17 рисунками. Список литературы включает 223 источника, из которых 197 в зарубежных изданиях.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Условия проведения. Работа выполнена на кафедре педиатрии и детской ревматологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Сбор данных осуществлялся в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор, А.П. Фисенко), в специализированном ревматологическом отделении (зав. отделением – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Е.И. Алексеева). Проведено моноцентровое когортное ретроспективное нерандомизированное исследование с отслеживанием исходов через 3, 6 и 12 месяцев после верификации диагноза аутовоспалительного заболевания (рис.1).

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» (протокол № 12-25 от 22.05.2025).

Критерии включения в исследование. Пациенты в возрасте до 18 лет; наличие по результатам молекулярно-генетического исследования вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением; диагноз CAPS и TRAPS, установленный в соответствии с критериями Eurofever/PRINTO; диагноз нАВЗ, установленный при условии отсутствия подтверждающего фенотипа и генотипа известного моногенного или многофакторного аутовоспалительного заболевания, инфекционного, онкогематологического и аутоиммунного заболевания; диагноз системный ЮА, установленный в

соответствии с критериями ILAR (International League of Associations for Rheumatology) без вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением; наличие письменного информированного согласия представителя пациента и пациента (старше 15 лет) на медицинское вмешательство и обработку персональных данных.

Критерии невключения в исследование. Онкогематологическое заболевание; недостаточное для проведения полного анализа количество данных; отказ пациента/законного представителя пациента от участия в исследовании.

Критерии исключения из исследования. Развитие любого из критериев невключения в течение периода наблюдения.

Анализируемые показатели. Демографические характеристики пациентов; наследственный анамнез; наличие/отсутствие оперативных вмешательств, связанных с болями в животе, клинические и лабораторные проявления; функциональная активность оценивалась по опроснику CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire; 0–3 балла); активность заболевания до верификации диагноза АВЗ - по Индексу активности болезни JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), после верификации – по Индексу активности аутовоспалительных заболеваний AIDAI (Autoinflammatory Disease Activity Index); молекулярно-генетические показатели; лекарственный анамнез в дебюте заболевания, на момент верификации диагноза ревматического заболевания, после верификации АВЗ и далее через 3,6 и 12 месяцев.

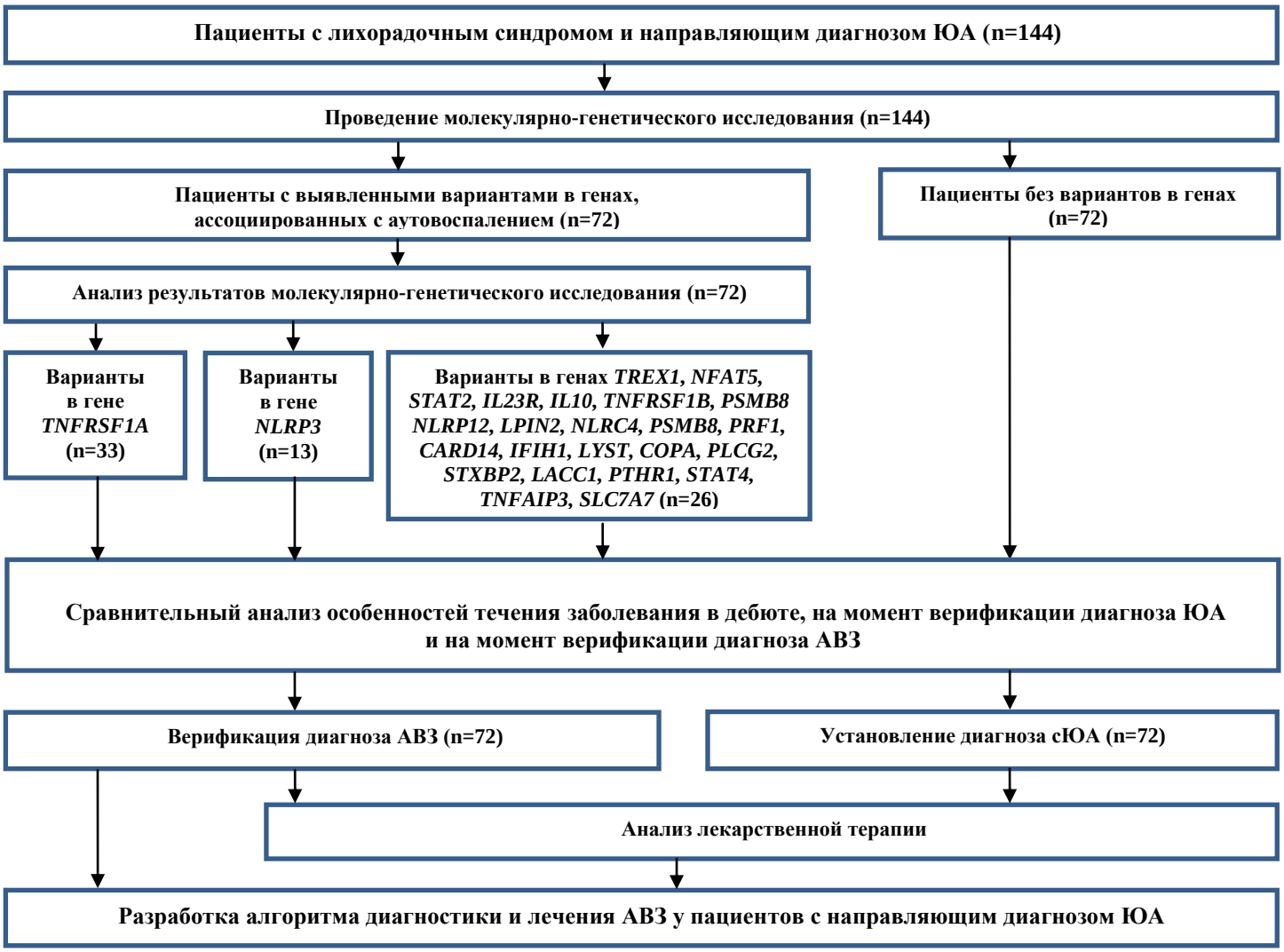


Рисунок 1. Дизайн исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективный анализ включены данные 144 пациентов: в 1-ую группу вошли – 72/144 (50%) пациентов, у которых впоследствии выявлены варианты в генах, ассоциированные с аутовоспалением, и верифицирован диагноз АВЗ (в 1А подгруппу – 33 (46%) с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 1Б – 13 (18%) – в гене *NLRP3*, 1В – 26 (36%) – в других генах аутовоспаления (нАВЗ)), во 2-ую группу – 72/144 (50%) пациентов, у которых варианты в генах, ассоциированных с аутовоспалением, не выявлены и верифицирован диагноз сЮА. В обеих группах преобладали девочки – 58,3%. Средний возраст дебюта АВЗ и сЮА составил, соответственно, 4,02 и 3,36 г. Более чем у 60% пациентов заболевание дебютировало до 5 лет: до 2-х лет достоверно чаще – АВЗ, ассоциированное с вариантами в гене *NLRP3,* в сравнении с сЮА (p=0,009) и с АВЗ, ассоциированным с вариантами в гене *TNFRSF1A* (p=0,03)*;* от 2-х до 5-ти – сЮА достоверно чаще в сравнении с общей группой АВЗ (p=0,004), АВЗ, ассоциированным с вариантами в генах *TNFRSF1A* (p=0,04) и *NLRP3* (p=0,003) (табл. 1).

Проявления в дебюте заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3*, в других генах аутовоспаления, и системного артрита

У пациентов с АВЗ и сЮА с одинаковой частотой зарегистрированы: фебрильная и пиретическая лихорадка (у 98% и 100%), гепато-, спленомегалия и лимфаденопатия.

У пациентов с АВЗ (1-ая группа) достоверно чаще: субфебрильная (p=0,02), приступообразная эпизодическая лихорадка длительностью 1-3 и 5-6 дней (p=0,001 и p=0,000); мелкопятнистая, крупнопятнистая, уртикарная, эритематозная, смешанная и везикулезная сыпь, поражение суставов и миалгии (p=0,003 и p=0,03), серозных оболочек (p=0,007), глаз (p=0,002), нервной системы (p=0,000): головная боль, отставание в психо-речевом развитии, гидроцефалия, асептический менингит и их сочетание с головной болью и отставанием в психо-речевом развитии; клинические проявления поражения ЖКТ (p=0,005), периорбитальный отек и афтозный стоматит (все носители вариантов в гене *TNFRSF1A)*. Оперативные вмешательства, связанные с болями в животе, выполнены 2/72 (2,8%) пациентов первой группы с вариантами в гене *TNFRSF1A*. Вторичный гемофагоцитарный синдром в дебюте развивался у 15,3% и 22,2% пациентов 1-й и 2-й группы, соответственно.

У пациентов с сЮА число лейкоцитов (p=0,005), нейтрофилов (p=0,006), тромбоцитов (p=0,04) крови, СОЭ (p=0,05), концентрация СРБ (p=0,001) и ферритина (p=0,05) сыворотки крови достоверно превышали, а уровень гемоглобина крови был достоверно ниже (p=0,03) показателей пациентов с АВЗ (табл. 2).

Активность болезни, по мнению врача (ВАШ), самочувствие, по мнению родителя/пациента, в обеих группах достоверно не отличались. У пациентов с вариантами в гене *NLRP3* и в других генах аутовоспаления активность болезни по ВАШ врача и ВАШ родителя/пациента достоверно (p=0,001) превышала показатели носителей вариантов в гене *TNFRSF1A* (табл. 3)

Лекарственная терапия, проводимая после дебюта заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах аутовоспаления, и сЮА до установления диагноза ювенильного артрита.

НПВП получали 99,3% пациентов общей когорты в течение 8 (4;11) нед.; антибактериальные препараты – 80,6% и 76,4%; пероральные ГК – 37,5% (1,0±0,3 мг/кг/сут, 6,5 (3,5;9) нед.) и 36,1% (1,2±0,45 мг/кг/сут., 4 (2;6,5) нед.); внутривенные ГК – 58,3% и 56,9%; ВВИГ (1400±300 и 1300±300 мг/кг/курс) – 30,6% и 15,3% пациентов 1-ой и 2-ой группы, соответственно. Объемы и длительность противовоспалительной терапии достоверно не отличались. Азатиоприн и месалазин получали по 2,8% пациентов 1-ой группы (все с вариантами в гене *TNFRSF1A)* в течение 18 и 26 нед., соответственно.

Проявления аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах аутовоспаления и сЮА на момент установления диагноза ювенильного артрита

Первоначальный диагноз ЮА в 1-ой группе установлен в среднем через 0,4 (0,14;1,12) г. (0,33 (0,15;0,75) г. – у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 0,45 (0,11;1,3) г. – в гене *NLRP3,* 0,48 (0,16;1,56) г. – в других генах аутовоспаления) и 0,18 (0,1;0,36) г. – во 2-ой группе (p=0,37).

Лихорадка сохранялась **у** 97,2% и 88,9% (p=0,06), носила фебрильный характер у 83,3% и 72,2%, пациентов 1-ой и 2-ой группы, соответственно.

У пациентов с АВЗ по-прежнему достоверно чаще, чем с сЮА регистрировались: приступообразная лихорадка (p=0,02) (длительностью 1-3 дня – у пациентов с вариантами в гене *NLRP3* (p=0,001), 5-6 дней (p=0,000) – в других генах аутовоспаления (p=0,02), более 7 дней – в гене *TNFRSF1A* (p=0,004)), мелкопятнистая и крупнопятнистая сыпь (p=0,02 и p=0,02), поражение суставов (p=0,02), нервной системы (p=0,000), тугоухость (p=0,02), боли в животе и грудной клетке (p=0,000; p=0,02), клинические проявления поражения ЖКТ (p=0,000), периорбитальный отек и афтозный стоматит (все носители вариантов в гене *TNFRSF1A*). Частота поражения глаз увеличилась в сравнении с дебютом заболевания с 6,9% до 10,4% в общей когорте (p=0,001) и составила 20% – в группе АВЗ (p=0,000). У 5,6% пациентов 1-ой группы (все с вариантами в гене *TNFRSF1A)* выполнены оперативные вмешательства, связанные с болями в животе. Вторичный гемофагоцитарный синдром развился у 18,8% и 25,7% пациентов 1-й и 2-й группы, соответственно. Частота поражения ЖКТ по данным эндоскопического исследования в сравнении с дебютом клинических проявлений в 1-ой группе увеличилась до 44,4% (у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* – до 60,6%) и 37,5% – во второй. У пациентов с АВЗ преобладало поражение верхних отделов ЖКТ (гастрит, бульбит, дуоденит, эзофагит) и их сочетание (у 33,4%) с поражением тонкого и толстого кишечника (еюнит, илеит, проктит, сигмоидит); у пациентов с сЮА – моноорганное или сочетанное поражение верхних отделов ЖКТ (гастрит, бульбит, дуоденит, эзофагит).

У пациентов с сЮА достоверно чаще, чем у пациентов с АВЗ наблюдались фебрильная непрерывная лихорадка длительностью >7 дней, пятнисто-папулезная сыпь (p=0,000, p=0,02), лейкоцитоз (p=0,04), нейтрофилез (p=0,05), тромбоцитоз (p=0,009) и гиперферритинемия (p=0,04), уровень гемоглобина, число эритроцитов крови, СОЭ, концентрация СРБ, активность заболевания по ВАШ врача и индексу JADAS71 самочувствие по ВАШ родителя/пациента функциональная статус по вопроснику CHAQ достоверно не отличались (табл. 2,3).

Диагнозы, установленные до проведения молекулярно-генетического исследования, пациентам с вариантами в генах аутовоспаления

Всем пациентам с вариантами в гене *NLRP3*, в других генах аутовоспаления и 82% – в гене *TNFRSF1A* первоначально установлен диагноз сЮА; 18% с вариантами в гене *TNFRSF1A* – другие варианты ЮА: 12% – полиартрит, серонегативный по ревматоидному фактору (РФ), 3% – анкилозирующий спондилит и 3% – пауциртикулярный артрит.

Генотипический портрет пациентов с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления

Молекулярно-генетическое исследование в 1-ой группе проведено в среднем через 1,3 (0,59;4,3) [0,1;12,6] г. после дебюта заболевания (1,55 (0,6;5,1) [0,1;10,43] г. – в подгруппе с вариантами в генах *TNFRSF1A*, 2,09 (0,9;4,2) [0,2;12,6] г. – *NLRP3,* 0,86 (0,38;2,9) [0,2;11,1] г. – в других генах аутовоспаления). Ме длительности периода между установлением диагноза ЮА и выявлением вариантов в генах, ассоциированных аутовоспалением, составила 0,45 (0,12;2,4) г. – в общей когорте пациентов с АВЗ: 0,27 (0,08;3,1), 0,59 (0,27;2,93) и 0,51 (0,18;1,22) г. – с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно, p=0,89.

Методы молекулярно-генетического исследования

Секвенирование по Сэнгеру с полным анализом одного гена выполнено у 3,1% и 23% пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A* и *NLRP3*, соответственно; секвенирование по Сэнгеру с частичным анализом одного гена – у 33,3% в гене *TNFRSF1A*; высокопроизводительное секвенирование нового поколения с использованием панели из 83 генов – у 36,4%, 53,9% и 69,2%, из 15 генов – у 27,2%, 15,4% и 23% с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно; секвенирование клинического экзома – у 7,7% и 3,9% – в гене *NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно; секвенирование полного экзома – у 3,9% пациентов с вариантами в других генах аутовоспаления.

Результаты молекулярно-генетического исследования

Варианты в гене *TNFRSF1A* выявлены у 33 пациентов: с низкой пенетрантностью – c.362G>A – у 27/33 (82%), вероятно патогенный – у 4/33 (12,1%), неопределенной значимости и/или неизвестной патогенности (VUS) – у 3/33 (9,1%), сочетание с неполной пенетрантностью и патогенного – у 1/33 (3%), с неполной пенетрантностью и VUS – у 1/33 (3%) пациентов. Варианты в гене *NLRP3* – у 13 пациентов: у 3/13 (23%) – патогенный, у 10/13 (77%) – VUS. Варианты в других генах, ассоциированных с аутовоспалением – у 26 пациентов: у 1/26 (3,8%) – патогенный, у 1/26 (3,8%) – вероятно патогенный, у 20/26 (77%) – VUS, у 4/26 (15,3%) – вероятно доброкачественные.

Фенотипический портрет пациентов с аутовоспалительными заболеваниями

У каждого пациента, выявлено уникальное сочетание симптомов позволяющие заподозрить дебют аутовоспалительного заболевания (рис. 2)



Рисунок 2. Уникальные симптомы, позволяющие заподозрить АВЗ.

Алгоритм диагностики заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления (недифференцированных АВЗ)

При наличии лихорадочного синдрома у пациентов с подозрением/установленным диагнозом ЮА оцениваются анамнестические данные, клинические проявления, результаты лабораторных, инструментальных, морфологических и молекулярно-генетических исследований. Диагноз АВЗ

верифицируется согласно критериям Eurofever/PRINTO от 2019 года для пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* и *NLRP3*, а также на основании исключения других причин болезни для пациентов с недифференцированным АВЗ.

Лекарственная терапия, проводимая после установления диагноза ЮА до верификации диагноза АВЗ у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления.

На этом этапе 2/72 (2,8%) пациентов 1-ой группы исключены из исследования по причине прекращения наблюдения.

Метотрексат получали 48,6% и 54,2% (p=0,61), циклоспорин – 18,6% и 26,4% (p=0,31); сульфасалазин – 2,8% и 2,8% пациентов 1-ой и 2-й группы, соответственно, азатиоприн и месалазин – по 1 пациенту 1-ой группы, лефлуномид – по 1 пациенту с вариантами в гене *TNFRSF1A* и сЮА. Средняя длительность терапии метотрексатом составила 24 мес. и 28 мес,. циклоспорином – 18 мес. и 36 мес., сульфасалазином – 2,75 мес. и 1,25 мес. – в 1-ой и 2-ой группе, соответственно, азатиоприном – 62 мес., месалазином – 54 мес., лефлуномидом – 12 месяцев.

ГИБП получали 81,4% пациентов 1-й группы и все пациенты – 2-ой, подавляющее большинство в обеих группах (70,2% и 86,1%) – тоцилизумаб. Достоверно чаще ГИБП, в частности тоцилизумаб, назначались пациентам с сЮА (p=0,000). Значительно реже применялись канакинумаб, ритуксимаб, этанерцепт, абатацепт, инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол (табл. 3).

На фоне терапии первым ГИБП ремиссия заболевания у пациентов 1-ой группы регистрировалась достоверно реже, чем 2-й: у 16/57 (28%) пациентов – с АВЗ (45,8%, 27,3%, 9,1% – с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3*, в других генах аутовоспаления, соответственно, p=0,1) и 83,3% – с сЮА (p=0,000). На фоне применения тоцилизумаба в качестве ГИБП первого выбора ремиссия достигнута у 12,7% и 87,3% пациентов 1-ой и 2-ой группы, соответственно (p=0,000). До генетической верификации диагноза АВЗ в 1-ой группе для индукции ремиссии выполнено три эмпирических переключения ГИБП (четыре ГИБП), в результате которых ремиссия достигнута у 35/70 (50%) пациентов (73,9%, 50% и 54,5% – с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно).

Проявления аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3*, в других генах аутовоспаления, на момент верификации диагноза АВЗ

Активность основного заболевания сохранялась у 35/70 (50%) пациентов 1-ой группы, из них у 57,1% – фебрильная лихорадка, у 62,9% – артрит, >50% – гепато-, спленомегалия и лимфаденопатия, у 42,9% – сыпь. Субфебрильная эпизодическая лихорадка длительностью 1-3 дня (p=0,007 и p=0,001), уртикарная и смешанная сыпь (p=0,001 и p=0,05), полиартрит и артралгии (p=0,03 и p=0,002) достоверно чаще регистрировались у пациентов с вариантами в гене *NLRP3*; фебрильная лихорадка длительностью >7 дней (p=0,04) – в гене *TNFRSF1A*. Вторичный гемофагоцитарный наблюдался у 5,7%, амилоидоз – у 1,4% пациентов (табл. 2). Маркеры воспаления снизились, однако, во всех трех подгруппах сохранялась высокая концентрация СРБ сыворотки крови, в подгруппе с вариантами в гене *NLRP3* – показатель СОЭ. У пациентов с вариантами в гене *NLRP3* маркеры воспаления и индекс AIDAI достоверно превышали показатели носителей вариантов гена *TNFRSF1A* и других генов аутовоспаления (p=0,03 и p=0,05) (табл. 2).

Эффективность генно-инженерных биологически препаратов у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления после верификации АВЗ

После генетической верификации диагноза АВЗ ГИБП получали уже все 70 пациентов первой группы: 13/70 (18,6%) «биологически наивным», генно-инженерные биологические препараты назначены по результатам генетического исследования.

Таргетная терапия уже первым ГИБП индуцировала ремиссию у 77% пациентов, которым биологическая терапия назначена после генетической верификации диагноза (p=0,002).

В результате после всех переключений ГИБП ремиссия достигнута у 69/70 (98,6%) пациентов с АВЗ и 100% – с сЮА. На фоне терапии тоцилизумабом ремиссия достоверно чаще наблюдалась у пациентов с сЮА (24,3% и 76,4%, p=0,000 – 1-ой и 2-ой группы, соответственно); на фоне терапии канакинумабом – у пациентов с АВЗ (58,6% и 15,3% –1-ой и 2-ой группы, соответственно, p=0,000). Частота развития ремиссии в условиях лечения ГИБП с другим механизмом в двух группах достоверно не отличалась (рис.3).

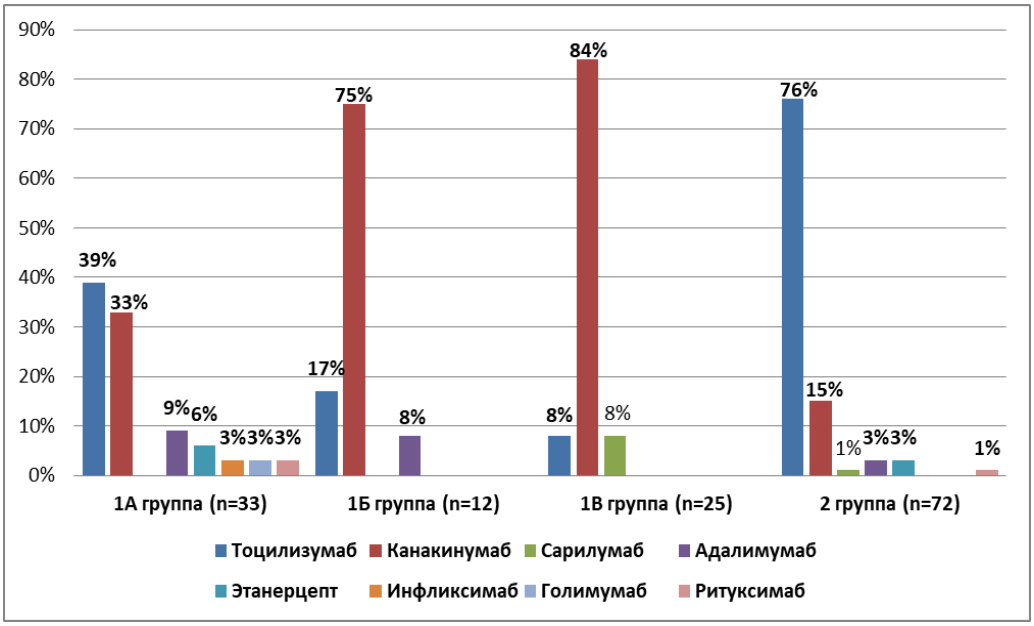


Рисунок 3. Распределение ГИБП по эффективности у пациентов с вариантами в генах TNFRSF1A, NLRP3 и в других генах аутовоспаления после генетической верификации диагноза.

Алгоритм лечения пациентов с аутовоспалительными заболеваниями, ассоциированными с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления (недифференцированным АВЗ)

Пациентам с вариантами в гене *TNFRSF1A* после верификации диагноза АВЗ рекомендовано: назначение ГИБП из группы ингибиторов рецептора ИЛ-6 – тоцилизумаба; при наличии эффекта – продолжение терапии выбранным ГИБП; при сохранении активности суставного синдрома и/или кишечных проявлений – переключение на ГИБП из группы ингибиторов ФНО-α; при сохранении системных проявлений – переключение на ингибитор ИЛ-1β – канакинумаб; при сохранении активности АВЗ с преобладанием суставного синдрома или кишечных проявлений – «переключение» на канакинумаб; с преобладанием системных проявлений – на моноклональные антитела к CD-20+B-лимфоцитам – ритуксимаб; при сохранении активности АВЗ – рассмотрение вопроса о назначении системных ГК и повторном назначении тоцилизумаба. После каждого случая коррекции терапии необходимо через 3 месяца оценивать эффективность терапии.

Пациентам с вариантами в гене *NLRP3* и недифференцированным АВЗ, после верификации диагноза рекомендовано: назначение ГИБП из группы ингибиторов ИЛ-1β – канакинумаба; при купировании клинических проявлений и снижении/нормализации лабораторных показателей – продолжение терапии выбранным ГИБП; при сохранении активности АВЗ – «переключение» на ГИБП из группы ингибиторов рецептора ИЛ-6 – тоцилизумаб; при эффективности – продолжение терапии выбранным ГИБП; в случае сохранения активности АВЗ – рассмотрение вопроса о назначении системных ГК, повторном назначении канакинумаба в увеличенной дозировке. После каждого случая коррекции терапии необходимо через 3 месяца оценивать эффективность терапии.

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов на момент дебюта заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3*, в других генах аутовоспаления, и системного артрита

Показатель	Общее число пациентов (n=144)	Подгруппа 1А с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)	Подгруппа 1Б с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)	Подгруппа 1В с вариантами в других генах (n=26)	1-ая группа (n=72) АВЗ	2-ая группа (n=72) сЮА	p-value
Мальчики, n (%) Девочки, n (%)	60 (41,7%) 84 (58,3%)	12 (36,4%) 21 (63,6%)	9 (69%) 4 (31%)	9 (35%) 17 (65%)	30 (41,7%) 42 (58,3%)	30 (41,7%) 42 (58,3%)	0,17
Возраст на момент дебюта заболевания, годы, Me (25%; 75%) [min;max]	3,4 (1,5;6,1) [0,1;17,7]	5,26 (1,57;7,64) [0,1;15,47]	1,51 (0,72;6,68) [0,1;13,6]	2,58 (1,1;5,4) [0,84;16,6]	4,02 (1,3;6,69) [0,1;16,6]	3,36 (1,8;5,44) [0,26;17,7]	0,16
Возраст дебюта 0≥2 лет, абс. (%)	46 (31,9%)	9 (27,2%)	8 (61,5%)	11 (42,3%)	28 (38,9%)	18 (25%)	**0,04*** (**0,009*** для сравнения между 2-й и подгруппой 1Б; **0,03*** для сравнения между подгруппой 1А и 1Б)
Возраст дебюта 2≥5 лет, абс. (%)	44 (30,6%)	7 (21,2%)	0 (0%)	7 (27%)	14 (19,4%)	30 (41,7%)	0,01* (**0,003*** для сравнения между 2-й и подгруппой 1Б*;* **0,04*** для сравнения между 2-й и подгруппой 1А)
Возраст дебюта 5≥10 лет, абс. (%)	37 (25,7%)	13 (39,3%)	3 (23%)	6 (23%)	22 (30,5%)	15 (20,8%)	0,01* (**0,004*** для сравнения между 2-й и подгруппой 1Б*;* **0,04*** для сравнения между 2-й и подгруппой 1А)
Возраст дебюта 10≥15 лет, абс. (%)	12 (8,3%)	2 (6,1%)	2 (15,3%)	1 (3,8%)	5 (6,9%)	7 (9,7%)	0,23
Возраст дебюта 15≥18 лет, абс. (%)	5 (3,5%)	2 (6,1%)	0 (0%)	1 (3,8%)	3 (4,2%)	2 (2,8%)	0,74

Таблица 2. Проявления заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3*, в других генах аутовоспаления, и системного артрита

Показатель, n (%)	В дебюте заболевания (n=144)			На момент установления первого диагноза ЮА (n=144)			На момент верификации АВЗ (n=70)			
	1-ая группа (n=72)	2-ая группа (n=72)	p-value	1-ая группа (n=72)	2-ая группа (n=72)	p-value	1А подгруппа (n=33)	1Б подгруппа (n=13)	1В подгруппа (n=25)	p-value
Лихорадка	71 (98,6%)	72 (100%)	1	70 (97,2%)	64 (88,9%)	0,06	9 (27,2%)	5 (41,6%)	6 (24%)	0,52
Субфебрильная	7 (9,7%)	0 (0%)	**0,02***	4 (5,6%)	5 (6,9%)	1	0 (0%)	2 (16,7%)	0 (0%)	**0,007***
Фебрильная	59 (81,9%)	60 (83,3%)	1	60 (83,3%)	52 (72,2%)	0,16	8 (24,2%)	2 (16,7%)	4 (16%)	0,7
Пиретическая	5 (6,9%)	12 (16,7%)	0,07	6 (8,3%)	7 (9,7%)	1	1 (3%)	0 (0%)	1 (4%)	0,78
1 раз в месяц	4 (5,6%)	0 (0%)	0,13	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47	0 (0%)	1 (8,3%)	0 (0%)	0,08
2 раза в месяц	21 (29%)	0 (0%)	**0,001***	17 (23,6%)	0 (0%)	**0,000***	4 (12,1%)	2 (16,7%)	2 (8%)	0,73
3 раза в месяц	21 (29%)	0 (0%)	**0,001***	41 (56,9%)	0 (0%)	**0,000***	4 (12,1%)	0 (0%)	3 (12%)	0,44
> 4 раз в месяц	9 (12,5%)	0 (0%)	**0,002***	7 (9,7%)	0 (0%)	**0,02***	1 (3%)	1 (8,3%)	0 (0%)	0,36
Непрерывная лихорадка	16 (22,2%)	72 (100%)	**0,000***	3 (4,2%)	64 (88,9%)	**0,000***	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Длительность 1-3 дня	12 (16,7%)	0 (0%)	**0,001***	7 (9,7%)	0 (0%)	**0,02***	0 (0%)	4 (33,3%)	0 (0%)	**0,001***
Длительность 5-6 дней	36 (50%)	0 (0%)	**0,000***	44 (61,1%)	0 (0%)	**0,000***	4 (12,1%)	0 (0%)	5 (20%)	0,23
Длительность > 7 дней	23 (31,9%)	72 (100%)	**0,000***	19 (26,4%)	64 (88,9%)	**0,000***	5 (15,1%)	0 (0%)	0 (0%)	**0,04***

Таблица 2. Проявления заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3*, в других генах аутовоспаления, и системного артрита (продолжение)

Показатель, n (%)	В дебюте заболевания (n=144)			На момент установления первого диагноза ЮА (n=144)			На момент верификации АВЗ (n=70)			
	1-ая группа (n=72)	2-ая группа (n=72)	p-value	1-ая группа (n=72)	2-ая группа (n=72)	p-value	1А подгруппа (n=33)	1Б подгруппа (n=13)	1В подгруппа (n=25)	p-value
Сыпь	60 (83,3%)	70 (97,2%)	**0,005***	54 (75%)	65 (90,3%)	**0,02***	6 (18,1%)	7 (58,3%)	2 (8%)	**0,002***
Пятнисто-папулезная	30 (41,7%)	70 (97,2%)	**0,000***	28 (38,9%)	65 (90,3%)	**0,000***	1 (3%)	2 (16,7%)	0 (0%)	0,06
Мелкопятнистая	10 (13,9%)	0 (0%)	**0,002***	7 (9,7%)	0 (0%)	**0,02***	3 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,17
Крупнопятнистая	7 (9,7%)	0 (0%)	**0,02***	7 (9,7%)	0 (0%)	**0,02***	2 (6,1%)	0 (0%)	1 (4%)	0,67
Уртикарная	6 (8,3%)	0 (0%)	**0,03***	4 (5,6%)	0 (0%)	0,13	0 (0%)	3 (25%)	0 (0%)	**0,001***
Эритематозная	4 (5,6%)	0 (0%)	0,13	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Смешанная	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47	5 (6,9%)	0 (0%)	0,06	0 (0%)	2 (16,7%)	1 (4%)	**0,05***
Везикулезная	1 (1,4%)	0 (0%)	1	1 (1,4%)	0 (0%)	1	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,56
Суставной синдром	63 (87,5%)	48 (66,7%)	**0,003***	62 (86,1%)	50 (69,4%)	**0,02***	8 (24,2%)	9 (75%)	5 (20%)	**0,002***
Олигоартрит	33 (45,8%)	25 (34,7%)	0,17	33 (45,8%)	28 (38,9%)	0,5	6 (18,1%)	1 (8,3%)	1 (4%)	0,22
Полиартрит	26 (36,1%)	18 (25%)	0,14	25 (34,7%)	19 (26,4%)	0,36	1 (3%)	3 (25%)	1 (4%)	**0,03***
Артралгии	4 (5,6%)	5 (6,9%)	1	4 (5,6%)	3 (4,2%)	1	1 (3%)	5 (41,7%)	2 (8%)	**0,002***
Гепатомегалия	49 (68%)	47 (65,2%)	0,47	53 (73,6%)	62 (86,1%)	0,09	13 (39,3%)	9 (75%)	9 (36%)	0,06
Лимфаденопатия	43 (59,7%)	35 (48,6%)	0,18	45 (62,5%)	44 (61,1%)	1	7 (21,2%)	5 (41,7%)	5 (20%)	0,3
Спленомегалия	35 (48,6%)	34 (47,2%)	1	39 (54,2%)	43 (59,7%)	0,61	7 (21,2%)	7 (58,3%)	7 (28%)	0,54
Поражение нервной системы	38 (52,8%)	16 (22,2%)	**0,000***	35 (48,6%)	8 (11,1%)	**0,000***	5 (15,1%)	4 (33,3%)	6 (24%)	0,39
Головная боль	19 (26,4%)	15 (20,8%)	0,43	16 (22,2%)	7 (9,7%)	**0,04***	3 (9,1%)	1 (8,3%)	4 (16%)	0,66
Отставание в психо-речевом развитии	8 (11,1%)	1 (1,4%)	**0,02***	8 (11,1%)	1 (1,4%)	**0,02***	1 (3%)	1 (8,3%)	1 (4%)	0,73
Гидроцефалия	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47	1 (1,4%)	0 (0%)	1	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,56
Асептический менингит	1 (1,4%)	0 (0%)	1	1 (1,4%)	0 (0%)	1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Гидроцефалия + отставание в психо-речевом развитии	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47	3 (4,2%)	0 (0%)	0,2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Головная боль + отставание в психо-речевом развитии	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47	3 (4,2%)	0 (0%)	0,2	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0,4
Гидроцефалия +асептический менингит +отставание в психо-речевом развитии	1 (1,4%)	0 (0%)	1	1 (1,4%)	0 (0%)	1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Головная боль + гидроцефалия	1 (1,4%)	0 (0%)	1	0 (0%)	0 (0%)	1	0 (0%)	1 (8,3%)	0 (0%)	0,08
Головная боль +гидроцефалия + отставание в психо-речевом развитии	1 (1,4%)	0 (0%)	1	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47	0 (0%)	1 (8,3%)	0 (0%)	0,08
Тугоухость	4 (5,6%)	0 (0%)	0,13	7 (9,7%)	0 (0%)	**0,02***	3 (9,1%)	2 (16,7%)	1 (4%)	0,43
Миалгия	28 (38,9%)	16 (22,2%)	**0,03***	27 (37,5%)	18 (25%)	0,15	7 (21,2%)	2 (16,7%)	5 (20%)	0,94
Перикардит	19 (26,4%)	12 (16,7%)	0,15	17 (23,6%)	9 (12,5%)	0,13	2 (6,1%)	0 (0%)	1 (4%)	0,67
Плеврит	9 (12,5%)	3 (4,2%)	0,07	6 (8,3%)	4 (5,6%)	0,53	0 (0%)	1 (8,3%)	0 (0%)	0,08
Асцит	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47	1 (1,4%)	0 (0%)	1	3 (9,1%)	0 (0%)	1 (4%)	0,45
Боли в животе	9 (12,5%)	4 (5,6%)	0,14	12 (16,7%)	0 (0%)	**0,000***	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,56

Таблица 2. Проявления заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3*, в других генах аутовоспаления, и системного артрита (продолжение)

Показатель, n (%)	В дебюте заболевания (n=144)			На момент установления первого диагноза ЮА (n=144)			На момент верификации АВЗ (n=70)			
	1-ая группа (n=72)	2-ая группа (n=72)	p-value	1-ая группа (n=72)	2-ая группа (n=72)	p-value	1А подгруппа (n=33)	1Б подгруппа (n=13)	1В подгруппа (n=25)	p-value
Боли в грудной клетке	9 (12,5%)	1 (1,4%)	**0,009***	6 (8,3%)	0 (0%)	**0,02***	4 (12,1%)	0 (0%)	2 (8%)	0,43
Аппендэктомия в анамнезе	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47	4 (5,6%)	0 (0%)	0,13	4 (12,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,09
Клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта	10 (13,9%)	0 (0%)	**0,002***	16 (22,2%)	1 (1,4%)	**0,000***	4 (12,1%)	4 (12,1%)	3 (12%)	0,44
Жидкий стул	1 (1,4%)	0 (0%)	1	7 (9,7%)	0 (0%)	**0,02***	2 (6,1%)	0 (0%)	2 (8%)	0,61
Жидкий стул с примесью крови	4 (5,6%)	0 (0%)	0,13	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,56
Рвота	3 (4,2%)	0 (0%)	0,2	5 (6,9%)	1 (1,4%)	0,09	1 (3%)	0 (0%)	1 (4%)	0,78
Рвота в сочетании с жидким стулом	1 (1,4%)	0 (0%)	1	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Поражение глаз	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47	15 (20,8%)	0 (0%)	**0,000***	4 (12,1%)	0 (0%)	2 (8%)	0,43
Односторонний увеит	5 (6,9%)	1 (1,4%)	0,09	5 (6,9%)	0 (0%)	0,06	2 (6,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,31
Двусторонний увеит	3 (4,2%)	1 (1,4%)	0,3	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,56
Конъюнктивит	12 (16,7%)	9 (12,5%)	0,47	5 (6,9%)	0 (0%)	0,06	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0,4
Ангиопатия сетчатки	9 (12,5%)	8 (11%)	1	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,56
Врожденная катаракта	1 (1,4%)	0 (0%)	1	1 (1,4%)	0 (0%)	1	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0,4
Периорбитальный отек	1 (1,4%)	0 (0%)	1	4 (5,6%)	0 (0%)	0,13	2 (6,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,31
Афтозный стоматит	1 (1,4%)	1 (1,4%)	1	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,56
Вторичный ГФС	11 (15,3%)	16 (22,2%)	0,28	16 (22,2%)	21 (29,2%)	0,44	2 (6,1%)	1 (8,3%)	1 (4%)	0,86
Амилоидоз	0 (0%)	0 (0%)	1	1 (1,4%)	0 (0%)	1	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,56
Показатель Me (IQR) [min;max]	**В дебюте заболевания (n=144)**			**На момент установления первого диагноза ЮА (n=144)**			**На момент верификации АВЗ (n=70)**			
	1-ая группа (n=72)	**2-ая группа (n=72)**	**p-value**	**1-ая группа (n=72)**	**2-ая группа (n=72)**	**p-value**	**1А подгруппа (n=33)**	**1Б подгруппа (n=13)**	**1В подгруппа (n=25)**	**p-value**
Эритроциты, млн/мл	3,87 (3,5;4,1) [2,4;5,09]	3,7 (3,31;3,9) [2,1;5,11]	0,41	4,09 (3,6;4,3) [2,59;5,8]	3,86 (3,57;4) [2,2;5,4]	0,12	4,46 (4,76;5,08) [3,02;5,9]	4,1 (3,3;4,8) [2,89;5,6]	4,4 (3,5;4,9) [2,97;5,8]	0,91
Гемоглобин, г/л	100 (91;106) [62;134]	97 (90;102) [52;116]	**0,03***	102 (95;109) [66;137]	100 (92;106) [52;140]	0,07	123 (113;127,5) [151;142]	119 (99;127) [72;138]	125 (118;130) [178;145]	0,45
Лейкоциты, тыс/мкл	16,7 (12,1;21,9) [2,7;56,2]	19,7 (15,8;24,9) [1,5;66]	**0,005***	14,1 (12,2;20,1) [3,4;30]	16,05 (12,4;21,7) [2,6;39,7]	**0,04***	7,2 (5,76;10,4) [3,65;25,3]	8,1 (6,6;10,8) [4,01;28]	7,8 (5,6;9) [3,8;23,7]	0,67
Нейтрофилы, тыс/мкл	12 (8,7;15,7) [0,45;51]	15,1 (12,1;19,2) [0,32;59]	**0,006***	10,77 (6,8;13,8) [0,67;22]	12,1 (8,9;17,2) [0,23;30,5]	**0,05***	3,1 (2,05;5,73) [0,8;18,4]	3,9 (2,8;6,7) [1,02;19,6]	3,3 (2,9;4) [0,6;16,5]	0,88

Таблица 2. Проявления заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3*, в других генах аутовоспаления, и системного артрита (продолжение)

Показатель Me (IQR) [min;max]	В дебюте заболевания (n=144)			На момент установления первого диагноза ЮА (n=144)			На момент верификации АВЗ (n=70)			
	1-ая группа (n=72)	2-ая группа (n=72)	p-value	1-ая группа (n=72)	2-ая группа (n=72)	p-value	1А подгруппа (n=33)	1Б подгруппа (n=13)	1В подгруппа (n=25)	p-value
Тромбоциты, тыс/мкл	454 (357;542) [40;797]	532 (408;672) [50;988]	**0,04***	392 (310;547) [47;957]	500 (404;535) [81;973]	**0,009***	279 (233;402) [112;669]	312 (216;464) [145;708]	268 (236;343) [136;584]	0,17
СОЭ, мм/ч	46 (32;56) [21;130]	55 (42;75) [22;110]	**0,05***	36 (23;49) [2;115]	42 (34;55,8) [20;102]	0,12	7 (2,5;25) [2;59]	22,5 (5;28) [2;96]	4 (2;13) [2;48]	**0,03***
СРБ, мг/л	64,8 (36,1;90) [5;338]	85,4 (54,2;139) [4,39;288]	**0,001***	51 (25;90,7) [0,4;249,81]	57 (31;97) [2,8;298]	0,06	5,4 (0,48;13,5) [0,2;44,5]	12,6 (4,7;18,5) [1,3;67,7]	7 (0,2;28,4) [0,14;89,2]	**0,05***
АЛТ, Ед/л	3,87 (3,5;4,1) [2,4;5,09]	3,7 (3,31;3,9) [2,1;5,11]	0,54	25 (14;40) [10;195]	27 (14;55) [8;370]	0,62	25 (12;37) [8;78]	20 (11;29,3) [5;64]	22 (16;30) [7;70]	0,41
АСТ, Ед/л	23 (19;32) [10;277]	25 (20;38) [10;302]	0,55	27 (20;34) [9;201]	29 (18;50) [6;222]	0,65	22 (17;32) [6;52]	18 (21;33) [5;80]	20 (12;29) [8;44]	0,56
ЛДГ, Ед/л	228 (210;263) [105;1660]	240 (206;294) [103;1450]	0,09	241 (190;349) [137;986]	282 (230;390) [126;1134]	0,08	248 (168,5;237) [140;400]	210 (171;270) [112;346]	278 (200;312) [165;478]	0,67
Ферритин, нг/мл	82,5 (52;575) [29,4;13220]	114,3 (64,4;648,3) [36,7;19000]	**0,05***	78 (52;575) [17,1;15600]	112,6 (62;505,2) [31;52800]	**0,04***	45,6 (24,4;88) [10;5780]	37,2 (29;54,5) [12,5;3250]	34 (23;48) [8;1405]	0,38
ВАШ врача, 0-100 мм	63 (56;76) [22;95]	72 (67;80) [38;90]	0,09	70 (50;77) [10;90]	74 (56;80) [30;85]	0,28	18 (9;44) [6;70]	28 (14;47) [5;80]	25 (10;46) [6;70]	0,24
ВАШ пациента/законного представителя, 0-100 мм	72 (67;80) [30;90]	77 (69;85) [40;95]	0,35	74 (62;81) [10;90]	78 (60;85) [35;85]	0,37	20 (8;46) [5;75]	30 (12;50) [10;85]	26 (10;49) [7;80]	0,18
CHAQ (0-3 балла)	0,5 (0,375;0,87) [0;1,75]	0,5 (0,125;0,75) [0;1,5]	0,98	0,5 (0,375;1) [0;2]	0,375 (0,125;0,75) [0;1]	0,46	-	-	-	-
JADAS71	19,3 (16;22) [8,5;26]	21,2 (17,8;25) [9;39]	0,07	17,7 (14;23) [0,4;41,5]	18,6 (15,5;25) [8,7;34]	0,18	-	-	-	-

Таблица 3. Распределение генно-инженерных биологических препаратов после первого назначения, установления диагноза ЮА у пациентов с вариантами в генах, ассоциированных с аутовоспалением, и системным артритом (n = 142).

Предшествующая терапия	Общая когорта (n=142)			1-ая группа, АВЗ (n=70)			2-ая группа, сЮА (n=72)			p-value
	Общее число пациентов n=142, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии после установления диагноза ЮА, Me (IQR)	Общее число пациентов n=70, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии после установления диагноза ЮА, Me (IQR)	Общее число пациентов n=72, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии после установления диагноза ЮА, Me (IQR)	
ГИБП	**129 (90,8%)**			**57 (81,4%)**			**72 (100%)**			**0,000#**
Тоцилизумаб (мг/кг)	102 (71,8%)	10±2	18 мес.	40 (57,1%)	10±2	3 мес.	62 (86,1%)	10±2	25 мес.	**0,000#**
Адалимумаб мг/введение	3 (2,1%)	25±10	10 мес.	1 (1,4%)	20	14 мес.	2 (2,8%)	30±10	6 мес.	0,61
Абатацепт (мг/кг)	3 (2,1%)	10±0	6 мес.	3 (4,3%)	10±0	6 мес.	-	-	-	0,11
Канакинумаб (мг/кг)	10 (7%)	4±0	10 мес.	6 (8,6%)	4±0	2,5 мес.	4 (5,6%)	4±0	14 мес.	0,52
Инфликсимаб (мг/кг)	4 (2,8%)	4,5±0,5	6,5 мес.	2 (2,9%)	4,3±0,5	6 мес.	2 (2,8%)	4,5±0,5	4,75 мес.	1
Этанерцепт (мг/кг)	2 (1,4%)	0,8±0	4,75 мес.	2 (2,9%)	0,8±0	4 мес.	-	-	-	0,24
Ритуксимаб (мг/м$^{2/}$введение)	3 (2,1%)	375±0	2 курса по 4 введения: 1 введение 1 раз в нед. В течение 4-х последовательных недель по 4 введения	2 (2,9%)	375±0	2 курса по 4 введения: 1 введение 1 раз в нед. В течение 4-х последовательных недель по 4 введения	1 (1,4%)	375	1 курс по 4 введения: 1 введение 1 раз в нед. В течение 4-х последовательных недель по 4 введения	0,61
Цертолизумаб (мг/введение)	1 (0,7%)	200	4 нед.	1 (1,4%)	200	4 нед.	-	-	-	1
Сарилумаб (мг/кг)	1 (0,7%)	4	1,5 мес.	-	-	-	1 (1,4%)	4	1,5 мес.	1

ВЫВОДЫ

1. Персонифицированный алгоритм диагностики и лечения аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления у детей, с учетом фенотипических особенностей, генетических вариантов и ответа на различные схемы применения генно-инженерных биологических препаратов позволяет верифицировать диагноз и инициировать таргетную биологическую терапию на ранних стадиях, до развития необратимых жизнеугрожающих осложнений, купировать активность заболевания и индуцировать ремиссию более чем у 98% пациентов.

2. Аутовоспалительное заболевание в дебюте позволяют заподозрить преимущественно приступообразная, фебрильная лихорадка, полиморфная сыпь, периорбитальный отек, отставание в психо-речевом развитии, поражение ЦНС, органов зрения и слуха, тонкого и толстого кишечника; после установления диагноза «системный ЮА» – низкая эффективность ингибитора ИЛ-6р (тоцилизумаба) в качестве первого ГИБП, диагноза «ЮА без системных проявлений» – ингибиторов ФНО-α и ГИБП с другим механизмом действия; развитие системного ЮА в дебюте – постоянная фебрильная лихорадка, пятнистая, пятнисто-папулезная сыпь, отсутствие поражения ЦНС, органов зрения и слуха, тонкого и толстого кишечника, отставания в психо-речевом развитии, высокая терапевтическая эффективность тоцилизумаба в качестве первого ГИБП.

3. Возраст дебюта от 0 до 10 лет, приступообразная/непрерывная преимущественно фебрильная лихорадка с частотой приступов 2-3 и >4-х раз в месяц, длительностью – 5-6 и >7 дней, везикулезная/пятнисто-папулезная/мелко- и крупнопятнистая сыпь, боль в животе, диарея, рвота, увеит, ангиопатия сетчатки, перикардит, боль в грудной клетке, тугоухость, периорбитальный отек, отставание в психо-речевом развитии, асептический менингит, гидроцефалия – фенотипический портрет пациента с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *TNFRSF1A*.

4. Возраст дебюта преимущественно от 0 до 5 лет, приступообразная, фебрильная лихорадка с частотой приступов 2-3 раза в месяц, длительностью 1-3, 5-6 дней, уртикарная, пятнисто-папулезная, смешанная сыпь, гидроцефалия, асептический менингит, отставание в психо-речевом развитии, тугоухость, конъюнктивит – фенотипический портрет пациента с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *NLRP3*.

5. Возраст дебюта преимущественно от 0 до 5 лет, приступообразная фебрильная лихорадка с частотой приступов 2 раза в месяц, длительностью 5-6 дней, эритематозная, мелко- и крупнопятнистая, уртикарная, смешанная сыпь, артралгии, сочетание гидроцефалии/головной боли с отставанием в психо-речевом развитии, тугоухость, асцит, поражение глаз (конъюнктивит и врожденная катаракта) и илеит – фенотипический портрет пациента с недифференцированным аутовоспалительным заболеванием.

6. Ювенильный артрит является «маской» аутовоспалительных заболеваний, о чем свидетельствует установление диагноза «системный ЮА» в качестве первого 92% пациентов с «аутовоспалительным» фенотипом (100% – с вариантами в гене *NLRP3* и других генах аутовоспаления, 82% – в гене *TNFRSF1A*), диагноза «ЮА без системных проявлений» – 8% (все с вариантами в гене *TNFRSF1A*) и назначение ингибитора ИЛ-6р (тоцилизумаба) в качестве первого ГИБП ~70% пациентов с «системным ЮА», 1,4% – с «ЮА без системных проявлений», ингибиторов ФНО-α и ГИБП с другим механизмом – 14% пациентов с «аутовоспалительным» фенотипом.

7. Аутовоспалительные заболевания характеризуются генетической гетерогенностью, о чем свидетельствует носительство в гетерозиготном состоянии вариантов неопределенной значимости у 48%, низкопенетрантных - у 36%, патогенных и вероятно патогенных – у 16% пациентов: наиболее часто с неполной пенетрантностью (c.362G>A, p.Arg121Gln) – у 82% носителей гена *TNFRSF1A,* с низкой пенетрантностью (c.592 G>A, p.Val198Met) – у 23% носителей гена *NLRP3*; 36 вариантов

неопределенной значимости в генах, ассоциированных с аутовоспалением – у 83,3% пациентов с недифференцированным АВЗ.

8. Персонифицированный алгоритм диагностики аутовоспалительных заболеваний включает молекулярно-генетическое исследование по Сэнгеру с частичным/полным анализом генов *NLRP3* и *TNFRSF1A* пациентам с подозрением на ювенильный артрит с лихорадкой; при выявлении патогенных/вероятно патогенных вариантов/VUS – верификацию диагноза CAPS/TRAPS (критерии Eurofever/PRINTO); доброкачественных/отсутствия вариантов – секвенирование нового поколения панели генов аутовоспаления; патогенных/вероятно патогенных вариантов/VUS плюс соответствующий фенотип – верификацию АВЗ; доброкачественных/несоответствующих фенотипу/отсутствия вариантов – нАВЗ и секвенирование клинического/полного экзома; патогенных/вероятно патогенных вариантов/VUS плюс фенотип – верификацию моногенного АВЗ; доброкачественных/несоответствующих фенотипу/отсутствия вариантов в генах – нАВЗ.

9. Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, глюкокортикоидами, внутривенным иммуноглобулином у пациентов с «аутовоспалительным» фенотипом оказывает противовоспалительный эффект, проявляющийся снижением лабораторных маркеров воспаления, но не влияет на патогенетические механизмы развития заболевания, о чем свидетельствует персистирование лихорадки, клинических проявлений, функциональной недостаточности, плохого самочувствия детей, увеличение частоты развития гепатомегалии, вторичного гемофагоцитарного синдрома, поражения глаз и желудочно-кишечного тракта.

10. Стандартная биологическая терапия у пациентов с АВЗ достоверно менее эффективна, чем таргетная терапия после генетической верификации диагноза; об этом свидетельствует развитие ремиссии на фоне применения первого ГИБП по протоколу ювенильного артрита у 83% и 28% (p=0,001) пациентов с системным ЮА и «аутовоспалительным» фенотипом, соответственно; даже после 3-х переключений (четыре ГИБП) – только у 50%, напротив, на фоне первого таргетного ГИБП – у 77% (p=0,002) и максимум после одного переключения – у 99% (p=0,001) пациентов с аутовоспалительными заболеваниями; при применении моноклональных антител к рецептору ИЛ-6р (тоцилизумаб) – у 39% с вариантами в гене *TNFRSF1A*, к ИЛ-1β (канакинумаб) – у 33%, 75% и 84% пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и других генах аутовоспаления, соответственно.

11. Персонифицированный алгоритм лечения аутовоспалительных заболеваний включает назначение тоцилизумаба/канакинумаба в качестве стартовых ГИБП пациентам с вариантами в гене *TNFRSF1A*, канакинумаба – в гене *NLRP3* и нАВЗ; при неэффективности тоцилизумаба/канакинумаба – переключение на канакинумаб/тоцилизумаб; при неэффективности канакинумаба у пациентов с вариантами в гене *NLRP3* и нАВЗ – эскалацию дозы канакинумаба/эмпирический подбор ГИБП; при отсутствии ответа на ГИБП с другим механизмом действия – возвращение к стартовому препарату с эскалацией дозы и инициацией терапии глюкокортикоидами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Всем пациентам с диагнозом ЮА при наличии лихорадочного синдрома, симптомов «аутовоспаления» и отягощенной наследственности по периодическим лихорадкам неустановленной этиологии рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования, мониторинг клинических проявлений, лабораторных показателей и результатов инструментальных методов исследования.

Проведение молекулярно-генетического исследования: выявление вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением.

Мониторинг клинических проявлений: длительность и периодичность лихорадки, характеристика сыпи, увеличение печени и селезенки, лимфаденопатия, миалгии, поражение органов

зрения и слуха, поражение ЦНС, болевой синдром (головная боль, боль в животе, боль в грудной клетке), клинических проявлений поражения желудочно-кишечного тракта.

Мониторинг лабораторных показателей: уровень гемоглобина, абсолютное число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов крови, СОЭ, активность АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ, концентрация креатинина, мочевины, СРБ, ферритина, ПКТ, общего белка и альбумина сыворотки крови.

Проведение инструментальных исследований: ЭХО-КГ, УЗИ органов брюшной полости, почек, КТ органов грудной клетки, МРТ брюшной полости, головного мозга, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия; морфологическое исследование биоптатов (лимфатических узлов, органов ЖКТ и других).

После анализа вышеописанных клинических данных и результатов исследований рекомендовано верифицировать диагноз аутовоспалительного заболевания согласно критериям Eurofever/PRINTO от 2019 года для пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* и *NLRP3*, а также на основании исключения других причин болезни для пациентов с недифференцированным АВЗ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шингарова М.Ш., Исаева К.Б., Чомахидзе А.М., Ломакина О.Л., Фетисова А.Н., Чибисова К.В., Крехова Е.А., Криулин И.А., Криулина Т.Ю., Цулукия И.Т., Ботова М.С., Кондратьева Н.М., Кокина М.Ю., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Жанин И.С., Демьянов Д.С., Алексеева Е.И. Особенности клинических и лабораторных проявлений периодического синдрома, ассоциированного с вариантами гена рецептора фактора некроза опухоли TNFRSF1A. Вопросы практической педиатрии. 2024; 19(3): 23–45. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-3-23-45

2. Шингарова М.Ш., Исаева К.Б., Чомахидзе А.М., Ломакина О.Л., Фетисова А.Н., Чибисова К.В., Крехова Е.А., Криулин И.А., Криулина Т.Ю., Цулукия И.Т., Ботова М.С., Кондратьева Н.М., Кокина М.Ю., Козодаева А.М, Демьянов Д.С., Жанин И.С., Пушков А.А., Савостьянов К.В., Алексеева Е.И. Особенности клинических и лабораторных проявлений синдрома, ассоциированного с вариантами в гене NOD-подобного рецептора пирина-3 (NLRP3). Вопросы практической педиатрии. 2024; 19(4): 17–36. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-4-17-36

3. Шингарова М.Ш., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Чомахидзе А.М., Ломакина О.Л., Фетисова А.Н., Чибисова К.В., Крехова Е.А., Криулин И.А., Криулина Т.Ю., Цулукия И.Т., Ботова М.С., Кондратьева Н.М., Кокина М.Ю., Демьянов Д.С., Жанин И.С., Пушков А.А., Савостьянов К.В., Алексеева Е.И. Особенности клинических и лабораторных проявлений недифференцированных аутовоспалительных заболеваний у пациентов – носителей вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением. Вопросы практической педиатрии. 2024; 19(5): 21–44. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-5-21-44

4. Шингарова М.Ш., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Чомахидзе А.М., Фетисова А.Н., Чибисова К.В., Крехова Е.А., Криулин И.А., Криулина Т.Ю., Цулукия И.Т., Ботова М.С., Кондратьева Н.М., Кокина М.Ю., Алексеева Е.И. Эффективность терапии генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия аутовоспалительных заболеваний у детей. Результаты когортного ретроспективного исследования. Вопросы практической педиатрии. 2024; 19(6): 18–38. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-6-18-38

5. Alexeeva E, Shingarova M, Dvoryakovskaya T, Lomakina O, Fetisova A, Isaeva K, Chomakhidze A, Chibisova K, Krekhova E, Kozodaeva A, Savostyanov K, Pushkov A, Zhanin I, Demyanov D, Suspitsin E, Belozerov K, Kostik M. Safety and efficacy of canakinumab treatment for undifferentiated autoinflammatory diseases: the data of a retrospective cohort two-centered study. Front Med (Lausanne). 2023 Nov 15;10:1257045. doi: 10.3389/fmed.2023.1257045. PMID: 38034538; PMCID: PMC10685903.

6. M. Shingarova, E. Alexeeva, T. Dvoryakovskaya, K. Savostyanov, A. Pushkov, E. Chistyakova, K. Isaeva, A. Chomakhidze, O. Lomakina, R. Denisova, A. Mamutova, A. Fetisova, M. Gautier, D. Vankova, E. Krekhova, I. Kriulin, N. Zhurkova, R. Tepaev, A. Alshevskaya, A. Moskalev. FRI0464 Genotyping and phenotyping patterns in patients with CAPS in Russian Federation; Annals of the Rheumatic Diseases 2020;79:829-830.

7. E. Krekhova, E. Alexeeva, M. Shingarova, T. Dvoryakovskaya, K. Isaeva, R. Denisova, A. Chomakhidze, O. Lomakina, A. Mamutova, A. Fetisova, M. Gautier, C. Chibisova, I. Kriulin, I. Tsulukia, A. Pushkov, K. Savostyanov. P173 Genotypes and phenotypes patterns in patients with NLRP3 gene variants; Pediatric Rheumatology 2022 20(Suppl 2):75.

8. M. Shingarova, E. Alexeeva, T. Dvoryakovskaya, O. Lomakina, A. Fetisova, K. Isaeva, A. Chomakhidze, C. Chibisova, I. Tsulukiya, I. Kriulin, E. Krekhova, M. Botova, N. Kondrateva, T. Kriulina, M. Kokina, A. Kozodaeva, K. Belozerov, M. Kostik. P354 The safety and efficacy of Canakinumab treatment for non-diferentiated autoinfammatory diseases: the preliminary results of retrospective cohort two-centered study; Pediatric Rheumatology 2023 21(Suppl 2):122.

9. M. Shingarova, E. Alexeeva, T. Dvoryakovskaya, K. Isaeva, A. Chomakhidze, O. Lomakina, A. Fetisova, C. Chibisova, E. Krekhova, I. Kriulin, I. Tsulukiya, M. Botova, N. Kondrateva, M. Kokina, T. Kriulina, K. Savostyanov, A. Pushkov. P355 Genotypes and phenotypes patterns in patients with TNFRSF1A gene variants: single center experience; Pediatric Rheumatology 2023 21(Suppl 2):122.

10. Shingarova M., Alexeeva E., Dvoryakovskaya T., Lomakina O., Fetisova A., Isaeva K., Chomakhidze A., Chibisova C., Krekhova E., Kozodaeva A., Savostyanov K., Pushkov A., Zhanin I., Demyanov D., Suspitsin E., Belozerov K., Kostik M. The safety and efficacy of canakinumab treatment for undifferentiated autoinflammatory diseases: The data of retrospective cohort two-centered study; Oral Presentation Abstracts. Int J Rheum Dis, 27: 7-65.