ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 20
1.1. Общая характеристика 20
1.2. Эпидемиология 21
1.3. Молекулярно-генетическая диагностика 22
1.4. Периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS) 23
1.4.1. Патогенез TRAPS 23
1.4.2. Клинические проявления TRAPS 24
1.4.3. Классификационные критерии Eurofever / PRINTO для TRAPS 25
1.4.4. Принципы терапии TRAPS 26
1.5. Криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) 27
1.5.1. Патогенез CAPS 27
1.5.2. Клинические проявления CAPS 28
1.5.3. Классификационные критерии Eurofever / PRINTO CAPS 31
1.5.3. Принципы терапии CAPS 31
1.6. Недифференцированные аутовоспалительные заболевания (нАВЗ) 32
1.6.1. Патогенез нАВЗ 32
1.6.2. Клинические проявления нАВЗ 33
1.6.3. Диагностические критерии нАВЗ 33
1.6.4. Принципы терапии нАВЗ 34
1.7. Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) 35
1.7.1. Патогенез системного ЮИА 35
1.7.2. Клинические проявления системного ЮИА 36
1.7.3. Классификационные критерии системного ЮИА 36
1.7.4. Принципы терапии системного ЮИА 37
1.8. Заключение 37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 39
2.1. Условия проведения 39
2.2. Критерии соответствия 39

2.2.1. Критерии включения пациентов в исследование 39

2.2.2. Критерии невключения пациентов в исследование 40

2.2.3. Критерии исключения пациентов из исследования 40

2.3. Участники исследования 40

2.4. Анализируемые показатели..... 41

2.5. Критерии эффективности терапии..... 44

2.6. Источники данных..... 45

2.7. Этическая экспертиза..... 46

2.8. Методы статистической обработки данных 46

2.9. Дизайн исследования. 48

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ...... 49

3.1. Демографические показатели пациентов на момент дебюта заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах аутовоспаления, и системного артрита..... 49

3.3. Лекарственная терапия, проводимая после дебюта заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3*, в других генах аутовоспаления, и сЮА до установления диагноза ювенильного артрита 72

3.4. Демографическая характеристика пациентов с вариантами в генах, ассоциированных с аутовоспалением, и системным артритом на момент установления диагноза ЮА..... 76

3.5. Клинические и лабораторные проявления заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3*, в других генах аутовоспаления, и системного артрита на момент установления диагноза ЮА. 81

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТОВ С АВЗ. 102

4.1. Демографическая характеристика пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления на момент верификации диагноза аутовоспалительного заболевания 102

4.2. Генотипический портрет пациента с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *TNFRSF1A* 103

4.3. Фенотипический портрет пациента с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *TNFRSF1A* 107

4.4. Генотипический портрет пациента с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *NLRP3* 121

4.5. Фенотипический портрет пациента с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *NLRP3* 124

4.6. Генотипический портрет пациента с недифференцированным аутовоспалительным заболеванием и вариантами в других генах, ассоциированных с аутовоспалением 131

4.7. Фенотипический портрет пациента с недифференцированным аутовоспалительным заболеванием и вариантами в других генах, ассоциированных с аутовоспалением. 135

4.8. Уникальные клинические симптомы, позволяющие заподозрить дебют аутовоспалительного заболевания 153

4.9. Резюме основного результата исследования 155

ГЛАВА 5. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВАРИАНТАМИ В ГЕНАХ *TNFRSF1A*, *NLRP3* И В ДРУГИХ ГЕНАХ АУТОВОСПАЛЕНИЯ (НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ АВЗ) 158

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИАНТАМИ В ГЕНАХ *TNFRSF1A, NLRP3* И В ДРУГИХ ГЕНАХ АУТОВОСПАЛЕНИЯ. 161

6.1. Характеристика участников исследования 161

6.2. Лекарственная терапия, проводимая в период после установления диагноза ювенильного артрита до верификации диагноза АВЗ у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления 162

6.3. Лекарственная терапия, проводимая после верификации диагноза АВЗ 187

6.4. Отмена и переключение генно-инженерных биологических препаратов после верификации диагноза АВЗ 192

6.5. Эффективность генно-инженерной биологической терапии у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления. 196

6.6. Резюме основного результата исследования 210

ГЛАВА 7. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ВАРИАНТАМИ В ГЕНАХ *TNFRSF1A*, *NLRP3* И В ДРУГИХ ГЕНАХ АУТОВОСПАЛЕНИЯ (НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ АВЗ)..... 211

ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... 215

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 234

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 238

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 240

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Аутовоспалительные заболевания (далее – АВЗ) и синдромы человека представляют собой группу 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 [14, 174, 198, 214, 215]. В настоящее время описано более 50 моногенных АВЗ [210].

Наиболее изученными моногенными аутовоспалительными заболеваниями с обновленными классификационными критериями Eurofever/PRINTO (Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation) 2019 года, являются: семейная средиземноморская лихорадка, периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли/tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (далее – TRAPS), криопирин-ассоциированные периодические синдромы/cryopyrin-associated periodic syndrome (далее – CAPS) и дефицит мевалонаткиназы [73].

Несмотря на существующие классификационные критерии, верификация диагноза АВЗ до настоящего времени вызывает значимые трудности у педиатров и ревматологов. Клинические симптомы АВЗ, такие как лихорадка, сыпь, поражение глаз, опорно-двигательного аппарата и серозных оболочек, а также изменения в лабораторных показателях схожи с таковыми при ювенильном идиопатическом артрите (син.: ювенильный, юношеский артрит; далее – ЮИА, ЮА), преимущественно при его системном варианте [9, 16, 51, 121].

Средняя задержка верификации диагноза по данным зарубежных исследований для пациентов с TRAPS составляет 15,6 ± 11,6 (диапазон 2,0-31,0) г. у группы пациентов с дебютом у взрослых и 23,4 ± 16 (диапазон 1,0-44,0) г. – у детей [69]. Согласно данным европейского регистра Eurofever медиана задержки установления диагноза TRAPS составляет более 10 лет [108]. Задержка

верификации диагноза CAPS по данным зарубежных исследований в среднем составляет 1–2 года [103, 199]. По данным российских исследований, длительность болезни на момент постановки диагноза значимо больше и в среднем составляет 9 лет [13].

Особое внимание обращено к диагностике недифференцированных аутовоспалительных заболеваний (далее – нАВЗ). Четкие диагностические критерии, позволяющие верифицировать диагноз нАВЗ, в настоящее время отсутствуют [82, 146]. Более 50% пациентов с недифференцированными аутовоспалительными заболеваниями не имеют генетически подтвержденного диагноза [169]. По данным ряда зарубежных исследований, средняя задержка верификации диагноза нАВЗ составляет 35 месяцев (диапазон 1,1 – 78 лет) [58, 61]. Зачастую, диагноз недифференцированного аутовоспалительного заболевания устанавливается при условии исключения других причин лихорадки и сопутствующих симптомов [60].

Поиск вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением, путем проведения молекулярно-генетического исследования является важным диагностическим критерием при верификации диагноза аутовоспалительного заболевания [27, 71, 73]. Клинические проявления, характерные для аутовоспалительного заболевания, и не характерные для системного ювенильного идиопатического артрита (син.: юношеский артрит с системным началом, системный артрит), могут возникать не только у носителей патогенных и вероятно патогенных вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением, но и у пациентов с вариантами неопределенной значимости, мозаицизмом и полиморфизмами, что свидетельствует о генетической гетерогенности синдромов и наличии факторов, модифицирующих развитие заболевания у носителей патологического гена [12, 145, 159, 173, 182, 185, 197].

До конца 1990-х годов для лечения аутовоспалительных заболеваний использовались глюкокортикоиды (далее – ГК) и колхицин – алкалоид, выделенный из клубнелуковиц безвременника великолепного, подавляющий клеточное деление в стадии анафазы и метафазы, предотвращая тем самым

дегрануляцию нейтрофилов, а также, препятствуя развитию амилоидоза путем снижения образования амилоидных фибрилл [123]. Терапия высокодозными глюкокортикоидами позволяла подавлять приступы, однако длительное их применение приводило к ряду серьезных осложнений: задержке роста, нарушениям минеральной плотности костной ткани, вторичной артериальной гипертензии, стероидному диабету и др. [74].

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (далее – НПВП) и стандартных режимов противоревматической терапии болезнь-модифицирующими противоревматическими препаратами (далее – БМПРП), такими как метотрексат (далее – МТ) и циклоспорин А неэффективные [14].

Несомненно, прорыв в лечении моногенных аутовоспалительных заболеваний произошел после изучения их патогенеза, который заключается в активации врожденного иммунитета с гиперпродукцией интерлейкинов (далее - ИЛ) 1β, ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-12 и интерферона-γ, что провоцирует приступы воспаления у пациентов с АВЗ [41, 215]. Современным подходом в лечении моногенных АВЗ является патогенетическая терапия генно-инженерными биологическими препаратами (далее – ГИБП), направленная на ингибирование провоспалительных цитокинов, преимущественно, ИЛ-1β [179].

В 2023 году в Российской Федерации опубликованы клинические рекомендации по диагностике и лечению семейной средиземноморской лихорадки, CAPS и TRAPS, что несомненно, облегчило курацию пациентов с этими нозологиями [216–218].

Несмотря на известный патогенез, а также наличие обновленных классификационных критериев и клинических рекомендаций, верификация диагноза и подбор терапии для лечения пациентов с аутовоспалительными заболеваниями зачастую сложны и не всегда очевидны.

Поздняя диагностика АВЗ и несвоевременное назначение таргетной терапии может приводить к развитию выраженной инвалидизации пациентов, с формированием стойкой деформации суставов, потерей слуха и зрения, а также к жизнеугрожающим осложнениям – вторичному гемофагоцитарному синдрому

и амилоидозу внутренних органов с формированием полиорганной недостаточности и даже к гибели пациентов [59, 70, 71, 88, 146, 164].

Оценка особенностей клинических, лабораторных проявлений, генетических вариантов и ответа на различные генно-инженерные биологические препараты у большой когорты пациентов детского возраста с вариантами в генах, ассоциированных с аутовоспалением, в Российской Федерации ранее не проводилась.

Степень разработанности темы

Опубликованы результаты нескольких зарубежных исследований и систематических обзоров с размером выборки от 16 до 209 больных, в которых проводился анализ фенотипических и генетических особенностей пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и нАВЗ [56, 104, 115, 146]. В ходе этих исследований наиболее частыми клиническими проявлениями у пациентов с АВЗ были лихорадка, сыпь, артралгии, миалгии, острый конъюнктивит и боли в животе [56, 115, 146]. Данные о фенотипических особенностях российских пациентов детского возраста крайне малы и преимущественно представлены немногочисленной когортой пациентов, либо сериями клинических случаев [2–7, 9, 11, 13, 17, 18, 186]. Частота выявления АВЗ в структуре ревматических заболеваний, а также эффективность ГИБП изучены в одном российском исследовании с выполнением молекулярно-генетического тестирования 3-х генов: *NLRP3*, *TNFRSF1A* и *MVK*. У четверти пациентов, имеющих характерный фенотип, диагностированы моногенные АВЗ [10].

Основная сложность при верификации диагноза АВЗ заключается в интерпретации результатов молекулярно-генетического исследования, в особенности при выявлении низкопенетрантных вариантов, некоторых полиморфизмов в генах, ассоциированных с аутовоспалением, и мозаицизма [10, 26, 104, 108, 115, 173, 182, 185, 208].

Несмотря на известные механизмы развития TRAPS и CAPS, подбор терапии данной когорте пациентов может вызывать определенные трудности, в связи с возможной резистентностью, непереносимостью и/или вторичной

неэффективностью ГИБП первой линии терапии для большинства АВЗ из группы ингибиторов ИЛ-1 [215]. Опыт применения ГИБП из группы ингибиторов рецептора ИЛ-6 (далее – ИЛ-6р) и ФНО-альфа достаточно скудный, представлен немногочисленными исследованиями и отдельными клиническими случаями, что не позволяет в полной мере оценить эффективность их применения в качестве альтернативного лечения у пациентов с АВЗ [23, 44, 47, 105, 190, 219].

Таким образом, выявление особенностей клинико-лабораторных проявлений, генетических вариантов и эффективности терапии ГИБП у пациентов с АВЗ с целью оптимизации диагностики и повышения эффективности терапии АВЗ весьма актуально.

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 позволили разработать и применить персонализированный алгоритм диагностики и лечения моногенных АВЗ у детей, до развития полиорганной недостаточности и необратимых изменений.

Методология и методы исследования

При выполнении настоящей работы проведено моноцентровое ретроспективное когортное сравнительное исследование. В исследование включено 144 пациента с лихорадочным синдромом и направляющим диагнозом

ювенильный артрит: у 72/144 (50%) и 72/144 (50%) пациентов с вариантами и без вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением, проходивших обследование и лечение в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва) в период с 1 марта 2013 по 31 августа 2022 г. (с 12 июля 2017 г. по настоящий момент); Национальный научно-практический центр здоровья детей с 13 марта 2015 г. до 12 июля 2017 г., Научный центр здоровья детей РАМН с 21 января 1998 г. до 13 марта 2015 г.). Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных и порядковых признаков в виде абсолютных значений и процентных долей. 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 (на момент дебюта заболевания, на момент установления диагноза ревматического заболевания и на момент верификации диагноза аутовоспалительного заболевания) – 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, 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 ингибитора 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, глюкортикоидами, 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 после генетической верификации диагноза АВЗ на фоне первого ГИБП – у 77%, максимум после одного переключения – у 99% 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-иженерными 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 [30]; 5 тезисов – в материалах российских и зарубежных конгрессов (PReS, EULAR, APLAR).

Степень личного участия в работе

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общая характеристика

Аутовоспалительные заболевания (далее – АВЗ) – группа орфанных, генетически детерминированных состояний, обусловленных нарушениями регуляции врожденной иммунной системы, характеризующихся периодическими приступами воспаления, проявляющихся лихорадкой и клиническими симптомами, имитирующими ювенильный идиопатический артрит (син.: ювенильный, юношеский артрит; далее – ЮА), преимущественно при системном ювенильном идиопатическом артрите (далее – сЮА) [9, 14, 16, 51, 121, 198, 214, 215].

Первое упоминание о периодическом синдроме, ассоциированном с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли /Tumor Necrosis Factor receptor – Associated periodic Syndrome (далее – TRAPS), зарегистрировано в 1982 г., когда впервые был опубликован семейный случай периодической ирландской лихорадки в шотландско-ирландской семье [200]. Спустя почти 20 лет, в 1999 г., учеными выявлен ген *TNFRSF1A* и изучена его роль в возникновении TRAPS [127]. Семейный холодовой аутовоспалительный синдром/familial cold autoinflammatory syndrome (далее – FCAS) впервые описан в 1940 г., как наследственное заболевание, характеризующееся периодической лихорадкой, поражением кожи и опорно-двигательного аппарата, возникающие после воздействия холода [95]. Промежуточный фенотип криопирин-ассоциированного периодического синдрома/cryopyrin-associated periodic syndrome (далее – CAPS) – синдром Макла-Уэллса/Muckle-Wells syndrome (далее – MWS) описан уже в 1962 г. и назван в честь ученых из Великобритании – Томаса Макла и Майкла Уэллса, описавших типичную симптоматику у 9 членов одной семьи с крапивницей, нейросенсорной тугоухостью и амилоидозом [131]. Самый тяжелый вариант – хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром/Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular (CINCA)/мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID) (далее –

CINCA/NOMID) впервые описан у пациента с выраженными костными деформациями, неврологической симптоматикой и хроническим асептическим менингитом лишь в 1981 г. [156]. Причина развития криопирин-ассоциированного периодического синдрома впервые изучена только в 2001 году, когда у пациентов с FCAS и MWS, а затем и с CINCA/NOMID выявлены гетерозиготные варианты в гене *NLRP3* [25, 64, 85].

Аутовоспалительный фенотип у пациентов с АВЗ возникает в результате активации врожденного иммунитета с последующей бесконтрольной гиперпродукцией воспалительных цитокинов – интерлейкина (далее – ИЛ) 1β, ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-12 и интерферона-γ, провоцируя приступы воспаления [215].

Согласно диагностическим критериям Eurofever/PRINTO 2019г., диагноз моногенных АВЗ, таких как TRAPS, CAPS, семейная средиземноморская лихорадка и дефицит мевалонаткиназы, устанавливается при условии наличия вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением, и клинических признаков, характерных для АВЗ [73]. Учитывая отсутствие четких диагностических критериев для верификации диагноза недифференцированного аутовоспалительного заболевания (далее - нАВЗ), диагноз устанавливается при условии исключения инфекционных, онкогематологических, аутоиммунных и других известных моногенных и многофакторных аутовоспалительных заболеваний [60, 82, 146].

1.2. Эпидемиология

Моногенные аутовоспалительные заболевания относятся к группе орфанных болезней. Истинная распространенность криопирин-ассоциированного периодического синдрома неизвестна ввиду трудностей диагностики. В среднем, частота встречаемости CAPS составляет от 1 до 3 на 1 000 000 человек [215]. Чаще страдают люди европеоидной расы, гендерные различия не наблюдаются [76].

В Северной Америке чаще встречается FCAS, который наблюдается у 75% пациентов с CAPS, тогда как в Европе, преобладает синдром Макла-Уэллса [106, 185]. Более тяжелый вариант заболевания – CINCA/NOMID встречается

довольно редко, и в основном спровоцирован вариантами в генах, развившимися de novo [106].

TRAPS встречается примерно у 1 на 1 000 000 человек, чаще, у людей европеоидной расы, что возможно связано не только с национальными особенностями, но и с недостаточной диагностикой TRAPS в других этнических группах [110].

Распространенность недифференцированных АВЗ в настоящее время неизвестна.

1.3. Молекулярно-генетическая диагностика

Молекулярно-генетические исследования являются ключевым методом верификации диагноза аутовоспалительного заболевания, поскольку, зачастую, симптомы АВЗ неспецифичны и требуют генетического подтверждения [165]. Генетические причины болезни сложны и включают в себя как зародышевые, так и соматические патогенные варианты, которые влияют на различные сигнальные пути воспаления [210].

Значимый прорыв в диагностике АВЗ произошел после внедрения секвенирования нового поколения/next-generation sequencing (NGS), в результате которого выявлено более 50 генов, ассоциированных с моногенными АВЗ. Эти открытия в сочетании с достижениями в области иммунологии и геномики позволили значительно улучшить диагностику АВЗ [169, 210].

Несмотря на существенный прогресс в области молекулярной генетики, верификация диагноза АВЗ до настоящего времени вызывает определенные трудности у клиницистов, в особенности при выявлении так называемых «слабых» вариантов, которые, как правило, проявляются нетяжелым и/или нетипичным течением заболевания, /или дебютируют в более позднем возрасте. К «слабым» или гипоморфным относят варианты неопределенной значимости, низкопенетрантные варианты, некоторые полиморфизмы и мозаицизм [10, 26, 104, 108, 115, 173, 182, 185, 208].

Помимо вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением, фенотип пациента с АВЗ может меняться под воздействием эпигенетических факторов,

возникающих в результате внешнего воздействия, которые влияют на экспрессию генов и меняют клеточные функции без изменения геномной последовательности [181]. Эпигенетические события идентифицированы как центральные патофизиологические факторы в дополнение к генетической предрасположенности, и как сопутствующие факторы, определяющие клиническую картину и исходы у лиц с моногенным АВЗ [181].

Метилирование цитозин-фосфат-гуанозиновых динуклеотидов в ДНК и/или их гидроксиметилирование, посттрансляционные модификации амино-концов гистоновых белков и экспрессия некодирующей РНК, являются основными эпигенетическими событиями [37, 139, 155, 175, 192].

1.4. Периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS)

Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли/Tumor Necrosis Factor receptor – Associated periodic Syndrome (далее – TRAPS) – орфанное моногенное аутовоспалительное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, возникающее в результате изменений нуклеотидной последовательности гена *TNFRSF1A,* кодирующего рецептор фактора некроза опухоли (далее - ФНО) 1 типа [45, 77].

1.4.1. Патогенез TRAPS

Патогенез аутовоспаления при TRAPS очень сложен и включает в себя множество механизмов [215].

Измененный ген *TNFRSF1A* влияет на структуру внеклеточного домена рецептора ФНО и нарушает его способность связываться с ФНО лигандом. Измененные рецепторы ФНО теряют способность отслаиваться с поверхности клетки и генерировать растворимые ФНО-1 рецепторы, вследствие чего скопление частиц неправильно свернутых рецепторов ФНО-1, стимулируют сигнальный путь – ядерный фактор каппа-усилитель легкой цепи активированных В-клеток (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells/NF-κB), провоцируя избыточную активацию митоген-активируемой протеин-киназы (англ. mitogen-activated protein kinase/MAPK), а

также, увеличивая выработку активных форм кислорода, стимулируя гиперпродукцию провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО и хемокинов, что приводит к развитию системной воспалительной реакции [38, 56, 160].

1.4.2. Клинические проявления TRAPS

У большинства пациентов первые симптомы заболевания возникают в раннем детстве, средний возраст дебюта TRAPS составляет 4,3 года. Примерно у 10% пациентов, в основном с гипоморфными или соматическими вариантами, симптомы TRAPS развиваются в возрасте старше 30 лет [20, 90, 109, 150, 162].

Течение TRAPS, как правило, эпизодическое, приступы возникают каждые 4-6 недель и длятся от 5 дней до 3 недель, могут быть спровоцированы эмоциональным и физическим стрессом, инфекционными заболеваниями, травмами, гормональными изменениями, утомляемостью, вакцинацией, но в большинстве случаев провоцирующие факторы остаются неизвестными [56].

У большинства пациентов приступы характеризуются наличием лихорадки, сопровождаются серозитом, который проявляется болями в животе и/или грудной клетке, миалгиями, мигрирующей сыпью (рожеподобной эритемой, сыпью по типу крапивницы, либо крупнопятнистыми элементами), иногда кольцевидными высыпаниями, периорбитальным отеком, конъюнктивитом или увеитом, артралгиями и артритом, повышением острофазовых маркеров воспаления – показателя скорости оседания эритроцитов (далее – СОЭ) и концентрации С-реактивного белка (далее – СРБ). У некоторых пациентов симптомы заболевания и лабораторная активность имеют пролонгированный характер и сохраняются между приступами [7, 11, 12, 56, 124, 215].

Наиболее частые клинические проявления TRAPS, по данным зарубежной литературы, включают: лихорадку (96%), боль в животе (70%), миалгию (69%), артралгию (69%), эритематозную сыпь (60%), острый конъюнктивит (37%), периорбитальный отек (28%) [56]. Согласно российским исследования, наиболее часто отмечается лихорадка (96,4%), сыпь (71,4%), мышечно-скелетные

симптомы и гастро-интестинальные проявления (64,3%), лимфаденопатию различных групп (35,7%), офтальмологические проявления (28,6%), реже проявления со стороны нервной системы (21%), а также фарингит (14,3% и стоматит (7,1%). Повышение показателя СОЭ отмечено у 82,1%, концентрации СРБ сыворотки крови – у 71,4%, числа лейкоцитов крови – у 39,3% пациентов [11].

Со временем у пациентов с неконтролируемым течением TRAPS может развиться вторичный амилоидоз с поражением внутренних органов и полиорганной недостаточностью [59, 70, 71, 88, 146, 164]. Частота развития амилоидоза у пациентов с TRAPS без лечения составляет 15-25% [8, 53].

1.4.3. Классификационные критерии Eurofever / PRINTO для TRAPS

Новые классификационные критерии TRAPS разработаны в 2019 г. рабочей группой Eurofever/PRINTO и основываются на сочетании клинических симптомов с выявленными вариантами гена *TNFRSF1A*. В сответствии с новыми критериями диагноз TRAPS может быть установлен при наличии подтверждающего генотипа, когда выявлен патогенный или вероятно патогенный вариант гена *TNFRSF1A*, и в случае отсутствия подтверждающего генотипа, когда выявлен вариант гена *TNFRSF1A* неопределенной значимости (табл. 1) [73].

Таблица 1. Классификационные критерии Eurofever / PRINTO для TRAPS при наличии молекулярно-генетического исследования.

Наличие подтверждающего генотипа *TNFRSF1A* (патогенный и/или вероятно патогенный варианты)	
Патогенные или вероятные патогенные варианты + ≥ 1 клинический признак	• Продолжительность приступов ≥ 7 дней • Миалгия • Мигрирующая сыпь • Периорбитальный отек • Наличие заболевания у родственников
Наличие не подтверждающего генотипа *TNFRSF1A* (VUS - вариант неопределенной значимости и/или патогенность неизвестна; следует исключать доброкачественные и вероятные доброкачественные варианты)	
Патогенные или вероятные патогенные варианты + ≥ 2 клинических признака	• Продолжительность приступов ≥ 7 дней • Миалгия • Мигрирующая сыпь • Периорбитальный отек • Наличие заболевания у родственников

1.4.4. Принципы терапии TRAPS

Таргетной терапией для большинства аутовоспалительных заболеваний являются генно-инженерные биологические препараты. Несмотря на то, что роль провоспалительных цитокинов у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* известна, стандартные подходы к патогенетической терапии у пациентов с TRAPS не всегда эффективны.

Согласно систематическому обзору Carla Gaggiano et al. (2020) биологическая терапия назначалась лишь 61% пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A* и периодическим синдромом, ассоциированным с рецептором фактора некроза опухоли (далее – TRAPS) и была эффективной у 73% пациентов. Ингибиторы ИЛ-1 (анакинра и канакинумаб) применялись в 86%, блокаторы ФНО (адалимумаб, инфликсимаб и этанерцепт) – в 14% случаев. До назначения ГИБП 75% пациентов получали ГК в качестве монотерапии, полный ответ зарегистрирован у 53% [56].

Данные об эффективности ГИБП из группы ингибиторов ИЛ-6р у пациентов с TRAPS ограничены и представлены единичными клиническими случаями с описанием эффективности тоцилизумаба в качестве терапии 2 и 3 линии [107, 190].

Из 44 пациентов, включенных в многоцентровое исследование Antonio Vitale et al. (2021), тоцилизумаб назначался в трех (6,8%) случаях. Полный ответ на терапию тоцилизумабом зарегистрирован у 2/44 (4,5%), частичный – у 1/44 (2,3%) пациентов [194].

В Российской Федерации, согласно клиническим рекомендациям, опубликованным в 2023 году, в качестве ГИБП первого выбора для терапии пациентов с TRAPS рекомендуется применять ингибитор ИЛ-1 (канакинумаб), при его неэффективности или непереносимости – блокатор рецептора ФНО-α (этанерцепт). При неэффективности или непереносимости канакинумаба и этанерцепта в качестве ГИБП третьей линии возможно переключение на ингибитор рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб). Назначение безвременника осеннего семян экстракта/колхицина рекомендовано при доброкачественном течении

болезни (редкие приступы, умеренная лабораторная активность, низкопенетрантная мутация и др.) [15, 218].

1.5. Криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS)

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы/Cryopyrin-associated periodic syndromes (далее – CAPS) – группа орфанных моногенных аутовоспалительных заболеваний, преимущественно с аутосомно-доминантным типом наследования, включающая в себя: семейный холодовой аутовоспалительный синдром/Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS), синдром Макла-Уэллса/Muckle-Wells Syndrome (MWS) и хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром/Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular (CINCA)/мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID), отличающиеся друг от друга степенью тяжести течения [14, 99, 126].

1.5.1. Патогенез CAPS

Заболевание развивается в результате изменений референсной последовательности гена *NLRP3*, кодирующего белок криопирин, который входит в состав инфламмасомы – многобелкового олигомерного комплекса, участвующего в активации воспалительного ответа [215].

Криопирин — белок семейства NOD-подобных рецепторов (NLR). В присутствии ряда стимулирующих факторов криопирин образует, олигомеры и связывается с цитозольным адаптерным белком (англ. apoptosis-associated speck-like protein/ASC) (апоптозассоциированный регуляторный белок, содержащий CARD-домен). Данная связь активирует 2 молекулы каспазы 1, которые, в свою очередь, превращают предшественника[14, 99, 126] проинтерлейкина 1 (про-ИЛ-1) в его зрелую активную форму. Мультипротеиновый цитоплазматический комплекс, который контролирует данный процесс, называется инфламмасома [21].

Значимые варианты гена *NLRP3* приводят к нарушению функционирования инфламмасомы и активации фермента каспазы-1, запуская

воспалительный каскад путем протеолиза за счет расщепления предшественников воспалительных цитокинов в их активную форму – интерлейкин-1β (ИЛ-1β) и интерлейкин 18 (ИЛ-18) [32, 39]. Оба воспалительных цитокина высвобождаются из цитоплазмы в кровоток, а ИЛ-1β связывается с рецептором ИЛ-1 типа, что приводит к развитию системной воспалительной реакции, а также клиническим проявлениям болезни (лихорадка, сыпь и другие) и патологическим изменениям лабораторных показателей [39, 100].

1.5.2. Клинические проявления CAPS

Криопирин-ассоциированный периодический синдром – мультисистемное воспалительное заболеванием, при котором возникают приступы лихорадки, сопровождающиеся поражением глаз, кожи, слуха, опорно-двигательного аппарата и центральной нервной системы [115].

Возраст дебюта колеблется от раннего младенчества до зрелого возраста. Медиана возраста дебюта составляет 0,8 лет (0,1–5), но также описаны и случаи с более поздним началом [115, 166]. Продолжительность воспалительных атак может варьировать в соответствии с тяжестью течения заболевания. Провоцирующими факторами приступов могут быть переохлождение, инфекционные заболевания, стресс, травма и др. [115, 140].

Характерным клиническим симптомом CAPS является полиморфная сыпь, не сопровождающаяся зудом, чаще всего напоминающая крапивницу. У пациентов отмечается повышенная чувствительность, и даже болезненность при пальпации кожного покрова во время приступа [215]. При FCAS сыпь зачастую появляется через 1–4 часа после воздействия холода. По результатам гистологического исследования кожи у пациентов с CAPS регистрируются периваскулярные нейтрофильные и эозинофильные инфильтраты без формирования васкулита [83, 171].

Выраженность поражения опорно-двигательной системы зависит от клинического варианта заболевания. Так, у пациентов с легкой формой – FCAS чаще отмечаются жалобы на миалгию и артралгии непосредственно во время приступа, у пациентов с промежуточным фенотипом – MWS, помимо артралгии

и миалгии, как правило, развивается олигоартикулярный суставной синдром с вовлечением лучезапястных, коленных и голеностопных суставов [86, 102]. У пациентов с CINCA/NOMID отмечается полиартикулярный суставной синдром, нередко с формированием деформации костей, суставов и контрактур, изменением длинны конечностей [84, 140]. Помимо этого, стоит отметить некоторые особенности лицевого скелета у пациентов с CINCA/NOMID – выступающие лобные бугры, западение спинки носа и макрокранию [65, 77, 140].

Поражение глаз при CAPS может быть проявляться кератитом, конъюнктивитом, эписклеритом, иридоциклитом, увеитом и кератопатией, реже - катарактой [29, 49]. Чаще всего, во время приступа развивается конъюнктивит [49]. Пациенты с промежуточным и тяжелым фенотипом CAPS часто отмечают чувство сухости в глазах, у 40% отмечается поражение роговицы [100]. Хронический передний увеит наблюдается у 55% пациентов с CINCA/NOMID и по степени тяжести варьирует от легкой до тяжелой. Повышенное внутричерепное давление у детей с CINCA/NOMID может вызвать отек и последующую атрофию диска зрительного нерва, и как следствие, приводить к частичной или полной утрате зрения [63].

Нейросенсорная тугоухость является важным симптомом CAPS. Обычно при отсутствии терапии жалобы на снижение слуха появляются в детском и в раннем юношеском возрасте [140]. Изначально, в дебюте заболевания поражаются только высокие частоты, которые часто не выявляются при обычной аудиометрии [22, 97]. Пациентам с CAPS очень важно проводить регулярный мониторинг слуха с помощью тональной аудиометрии высоких частот, для ранней диагностики тугоухости [101]. Механизм потери слуха у детей все еще находится в стадии исследования. Nakanishi et al. выдвинули гипотезу о том, что макрофаги/моноцитарноподобные клетки могут опосредовать локальное аутовоспаление в улитке уха [220].

Степень тяжесть поражения центральной нервной системы (далее – ЦНС) различается в зависимости от тяжести варианта CAPS. При MWS асептический

менингит может возникать только во время приступов, сопровождаться головной болью и рвотой, тогда как хронический асептический менингит и повышенное внутричерепное давление, включая его последствия, такие как хроническая головная боль и дегенеративные изменения ЦНС чаще наблюдаются у пациентов CINCA/NOMID [140]. В зависимости от тяжести заболевания могут развиваться атрофия мозга и когнитивные нарушения, также описаны случаи судорог и инсультов с развитием гемипареза [77, 148]. Стоит отметить, что ранний дебют CAPS является предиктором более тяжелого поражения ЦНС и развития неврологических осложнений [115].

Характеристика криопирин-ассоциированных периодических синдромов представлена в табл. 2.

Таблица 2. Характеристика криопирин-ассоциированных периодических синдромов.

Показатель	**FCAS (Легкий фенотип)**	**MWS (Промежуточный фенотип)**	**CINCA/NOMID (Тяжелый фенотип)**
Дебют заболевания	Начиная с момента новорожденности до зрелого возраста	Начиная с раннего детства до зрелого возраста	Чаще неонатальный период
Семейный анамнез	Отягощенный	Отягощенный	Чаще не отягощенный (спровоцирован вариантами de novo)
Продолжительность приступов	30 минут – 72 часа	1-3 дня (иногда субклиническое течение)	Персистирующее Течение
Холодовой триггер	Да	Возможен	Редко
Характеристика сыпи	По типу крапивницы	По типу крапивницы	По типу крапивницы
Лихорадка	Возможна через 6-24 часов после воздействия холода	Да	Да
Утомляемость	Редко	Да	Да
Тугоухость	Нет	Да	Да
Поражение глаз	Конъюнктивит	Конъюнктивит, эписклерит, отек зрительного нерва	Конъюнктивит, эписклерит, отек зрительного нерва
Поражение опорно-двигательного аппарата	Миалгия, артралгия	Миалгия, артралгия, олигоартрит	Миалгия, артралгия, полиартрит, изменение длины конечностей, контрактуры

Поражение центральной нервной системы	Головная боль	Интермиттирующий асептический менингит	Головная боль, хронический асептический менингит, повышение внутричерепного давления, атрофия головного мозга

1.5.3. Классификационные критерии Eurofever / PRINTO CAPS

Новые классификационные критерии CAPS разработаны в 2019 г. рабочей группой Eurofever/PRINTO и основываются на сочетании клинических симптомов с выявленными вариантами гена *NLRP3*. Диагноз CAPS устанавливается в случае подтверждающего генотипа, когда выявлен патогенный или вероятно патогенный вариант гена *NLRP3*, и в случае отсутствия подтверждающего генотипа, когда выявлен вариант неопределенной значимости (табл. 3) [73].

Таблица 3. Классификационные критерии Eurofever / PRINTO CAPS при наличии молекулярно-генетического исследования.

Наличие подтверждающего генотипа *NLRP3* (патогенный и/или вероятно патогенный варианты)	
Патогенные или вероятные патогенные варианты + ≥ 1 клинический признак	• Уртикарная сыпь • Покраснение глаз (конъюнктивит, эписклерит, увеит) • Нейросенсорная тугоухость
Наличие не подтверждающего генотипа *NLRP3* (VUS - вариант неопределенной значимости и/или патогенность неизвестна; следует исключать доброкачественные и вероятные доброкачественные варианты)	
Патогенные или вероятные патогенные варианты + ≥ 2 клинических признака	• Уртикарная сыпь • Покраснение глаз (конъюнктивит, эписклерит, увеит) • Нейросенсорная тугоухость

1.5.3. Принципы терапии CAPS

Современным подходом в лечении криопирин-ассоциированного периодического синдрома является назначение патогенетической терапии ГИБП, направленной на ингибирование провоспалительных цитокинов [179].

У пациентов с вариантами в гене *NLRP3* и криопирин-ассоциированным периодическим синдромом наиболее эффективными являются ГИБП из группы ингибиторов ИЛ-1, что подтверждено внушительным объемом публикаций. В одном из самых ранних исследований Jasmin B. Kuemmerle-Deschner 2011 г. продемонстрирована эффективность канакинумаба у 31/34 (91,2%) пациентов с

подтвержденными вариантами в гене *NLRP3* и аутовоспалительным фенотипом [99]. Позже, в 2016 г. Jasmin B. Kuemmerle-Deschner et al. опубликовали результаты многоцентрового исследования, в которое включены 68 пациентов с CAPS. Полный ответ на фоне терапии канакинумабом в стандартной дозе наблюдался у 53% пациентов, при увеличении дозы - у 72% [102]. По данным исследования Paul A. Brogan et al. (2019), в которое включено 17 пациентов с CAPS в возрасте до 5 лет, полный ответ на канакинумаб зарегистрирован у всех больных [42].

В Российской Федерации согласно клиническим рекомендациям, опубликованным в 2023 г., в качестве ГИБП первого выбора для терапии пациентов с CAPS рекомендуется применять ингибитор ИЛ-1β – канакинумаб или антагонист рецептора ИЛ-1 – анакинру, а при неэффективности проводимой терапии – увеличение дозы препаратов [217].

1.6. Недифференцированные аутовоспалительные заболевания (нАВЗ)

Недифференцированные аутовоспалительные заболевания (далее – нАВЗ) или синдром недифференцированной рецидивирующей лихорадки – гетерогенная группа редких аутовоспалительных заболеваний, характеризующихся периодическими приступами воспаления, проявляющихся лихорадкой, поражением кожи, внутренних органов и систем, не соответствующих критериям известных моногенных аутовоспалительных заболеваний и не имеющих молекулярно-генетического подтверждения [71, 146].

1.6.1. Патогенез нАВЗ

Патогенез недифференцированного АВЗ до настоящего времени до конца не изучен, однако результаты опубликованных исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности ингибиторов ИЛ-1 у пациентов с нАВЗ, позволяют предположить непосредственное участие гиперпродукции ИЛ-1 в развитии приступов воспаления при нАВЗ [30, 71, 82]. При неэффективности ингибиторов ИЛ-1, в качестве препаратов 2-й линии, возможно применение

ГИБП из группы ингибиторов рецептора ИЛ-6 [219]. Отсутствие полного ответа на ингибиторы ИЛ-1 и рецептора ИЛ-6 у части пациентов позволяет рассматривать и другие возможные механизмы возникновения приступов воспаления у пациентов с нАВЗ, в том числе сигнальный путь JAK-STAT, в качестве возможной мишени для патогенетической терапии [92, 129, 178].

1.6.2. Клинические проявления нАВЗ

Недифференцированные аутовоспалительные заболевания зачастую неспецифичны и нередко протекают под «маской» полигенного АВЗ – юношеского артрита с системным началом, вызывая тем самым трудности при верификации диагноза [190].

По данным обзора Riccardo Papa et al. (2021) у пациентов с нАВЗ наиболее часто наблюдаются приступообразная лихорадка (у 100%), усталость и недомогание (у 70%), артралгии, боли в животе, миалгии и нарушения зрения (более чем у 40%). Реже – лимфаденопатия, сыпь/эритема и язвенные изменения слизистой рта (у 20-40%); головная боль, фарингит, артрит, тошнота/рвота, диарея и гепатоспленомегалия (у 10-20%), боли в грудной клетке и перикардит (менее чем у 10%). В единичных исследованиях также сообщалось о синусите, уретрите/цистите, язвенном поражением половых органов, болях в половых железах, ригидности шеи, плеврите, протеинурии, амилоидозе и нейросенсорной тугоухости [146].

1.6.3. Диагностические критерии нАВЗ

Четкие диагностические критерии, позволяющие верифицировать диагноз нАВЗ, в настоящее время отсутствуют [82, 146]. Более 50% пациентов с недифференцированными аутовоспалительными заболеваниями не имеют генетически подтвержденного диагноза [169]. Верификация диагноза нАВЗ возможна в случае исключения инфекционных, онкогематологических, аутоиммунных и других моногенных и многофакторных аутовоспалительных заболеваний.

Таблица 4. Критерии установления диагноза недифференцированного аутовоспалительного заболевания.

Наличие	Отсутствие
• системного воспаления, обусловленного врожденным иммунитетом и фенотипом аутовоспалительного заболевания; • не соответствие фенотипа и выявленных вариантов по данным молекулярно-генетического исследования известным моногенным и многофакторным аутовоспалительным заболеваниям.	• инфекционных заболеваний • онкогематологических заболеваний • аутоиммунных заболеваний • известных моногенных и многофакторных АВЗ

Согласно данным зарубежной литературы, диагноз нАВЗ устанавливается при условии, если пациент не является носителем подтверждающего патогенного варианта в гене, ассоциированного с моногенным аутовоспалительным заболеванием, и не соответствуют ни одному из диагностических или классификационных критериев, доступных в настоящее время для многофакторных аутовоспалительных заболеваний (табл. 4) [60].

1.6.4. Принципы терапии нАВЗ

Основным принципом эффективной терапии аутовоспалительных заболеваний является подбор генно-инженерной биологической терапии с целью ингибирования воспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе аутовоспаления.

Патогенез недифференцированных АВЗ до настоящего времени не изучен, однако существует немало публикаций об эффективности применения ингибиторов ИЛ-1 у этой группы пациентов [71, 82, 194].

В исследовании Stephanie R. Harrison et al. полный ответ на применение антагониста рецептора ИЛ-1 – анакинры наблюдался у 50%, частичный – у 10% пациентов с нАВЗ [82]. По данным наиболее крупного исследования полный ответ на терапию анакинрой зарегистрирован у 16/22 (72%) пациентов с нАВЗ, более чем половины пациентов (55%) потребовалось повышение дозы препарата для поддержания ремиссии [71].

В крупнейшем обзоре, посвященном нАВЗ, антогонисты ИЛ-1 были эффективны у 74% пациентов [194].

Что касается эффективности ингибиторов ИЛ-6 при лечении нАВЗ, то в настоящее время опубликовано лишь одно исследование, демонстрирующее эффективность тоцилизумаба у небольшой группы детей с рефрактерным течением нАВЗ [219].

В Российской Федерации небольшое количество публикаций, посвященных теме недифференцированных аутовоспалительных заболеваний. Для терапии больных с нАВЗ так же, как и зарубежом, преимущественно применяются ГИБП из группы ингибитора ИЛ-1: ингибитор ИЛ-1β – канакинумаб или антагонист рецептора ИЛ-1 – анакинра. Применение препаратов из группы ингибитора рецептора ИЛ-6 – тоцилизумаба и сарилумаба ограничено, и может применяться в качестве второй линии терапии, при неэффективности или непереносимости ингибиторов ИЛ-1 [30].

1.7. Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА)

Системный ювенильный идиопатический артрит (далее – сЮА) – артрит одного и более суставов, который сопровождается или которому предшествует подтвержденная (документированная) перемежающаяся лихорадка продолжительностью не менее 3 суток в течение минимум 2 недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков: кратковременной (летучей) эритематозной сыпью, генерализованной лимфаденопатией, гепатомегалией и (или) спленомегалией, серозитом [1, 151]. Системный ЮА является орфанным заболеванием, распространенность оценивается в 1-10 случаев на 30 000 детей с ежегодной заболеваемостью от 1,6 до 23 на 100000 детей [62, 214].

1.7.1. Патогенез системного ЮИА

Системный ЮА – мультифакториальное заболевание и рассматривается в настоящее время как аутовоспалительное заболевание на ранних этапах развития и аутоиммунное – на продвинутой стадии. Нарушение регуляции врожденного иммунитета, позволяющее рассматривать сЮА в качестве аутовоспалительного заболевания обусловлено взаимодействием PAMPs (pathogen associated molecular patterns), DAMPs (damage associated molecular patterns) и белков S100 с мембранными рецепторами TLR4 (toll-like receptor 4) клеток миелоидного ряда,

приводящее к активации фактора транскрипции NF-kB и процессинг молекул-предшественников ИЛ-1 и ИЛ-18 в их активную форму [176]. ИЛ-1 и ИЛ-18 потенцируют экспрессию NF-kB, что приводит к гиперпродукции цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО-α [206]. На поздней фазе сЮА продолжается гиперпродукция ИЛ-1, который стимулирует экспрессию ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-17 – медиаторов приобретенного иммунного ответа [93, 147].

1.7.2. Клинические проявления системного ЮИА

Клинические проявления при сЮИА делятся на системные – лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, серозиты, поражение внутренних органов и артрит. Степень выраженности клинических проявлений у пациентов с сЮА отличается в соответствии с вариантом течения заболевания: монофазный, полициклический и непрерывно-рецидивирующий. В первом случае регистрируется единственный фебрильный эпизод за всю жизнь, во втором – периоды обострения сменяются ремиссией, в третьем – заболевание имеет крайне агрессивное течение и неуклонно прогрессирует [43, 119, 177].

В отличие от монофазного варианта, лихорадка при полициклическом и непрерывно-рецидивирующем вариантах сЮА характеризуется непрерывной лихорадкой с ежедневными подъемами температуры тела до фебрильных значений. Зачастую фебрильные эпизоды сопровождаются пятнистой и (или) пятнисто-папулезной, редко уртикарной или геморрагической нестойкой сыпью [111, 214].

1.7.3. Классификационные критерии системного ЮИА

Согласно критериям ILAR (2004) системный ЮА характеризуется артритом одного и более суставов, который сопровождается (или которому предшествует) подтвержденной перемежающейся лихорадкой длительностью не менее 3-х дней в течение минимум 2-х недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков: кратковременной (летучей) эритематозной сыпью, генерализованной лимфаденопатией, гепатомегалией и (или) спленомегалией, серозитом [151].

1.7.4. Принципы терапии системного ЮИА

В Российской Федерации согласно клиническим рекомендациям, опубликованным в 2021 г., в случае подтвержденного диагноза сЮА рекомендуется назначение пульс-терапии ГК, пациентам с активным суставным синдромом – иммунодепрессантов (метотрексата или лефлуномида), а также на любом этапе болезни, при неэффективности ранее проводимого лечения – инициация ГИБП. Для лечения пациентов с сЮА рекомендуется применять ингибитор рецептора ИЛ-6 (далее – ИЛ6р) – тоцилизумаб. При неэффективности тоцилизумаба назначать ингибитор ИЛ-1β – канакинумаб. В случае неэффективности канакинумаба, рекомендовано переключение на ритуксимаб. ГИБП из группы ингибиторов ФНО-альфа могут назначаться при условии ремиссии системных проявлений длительностью не менее года и рецидивирующем артрите при неэффективности предыдущих ГИБП в сочетании или без иммунодепрессантов [221].

1.8. Заключение

Анализ литературы позволяет заключить, что аутовоспалительные заболевания – орфанная группа инвалидизирующих и потенциально жизнеугрожающих болезней, нередко протекающих «под маской» многофакторного аутовоспалительного заболевания – сЮА.

Основные проблемы детской ревматологии, связанные с АВЗ, включают позднюю верификацию диагноза и несвоевременное назначение патогенетической терапии, несмотря на наличие валидированных классификационных критериев для CAPS и TRAPS.

Отсутствие четких критериев верификации диагноза и знаний патогенеза нАВЗ вызывают еще большие сложности при проведении дифференциальной диагностики и выборе тактике лечения у этой группы пациентов.

С внедрением молекулярно-генетической диагностики открыто более 50 новых генов, ассоциированных с аутовоспалением, что позволило идентифицировать новые аутовоспалительные заболевания, однако, интерпертация полученных результатов, зачастую, вызывает определенные

трудности и усложняет диагностику моногенных и недифференцированных АВЗ, в особенности, при обнаружении гипоморфных вариантов и влияния на фенотип эпигенетических факторов.

Несмотря на изученные механизмы аутовоспаления и ведущую роль провоспалительного цитокина ИЛ-1 в формировании приступов у большинства пациентов с аутовоспалительными заболеваниями, в том числе недифференцированными, у части пациентов с АВЗ регистрируется недостаточная эффективность и/или непереносимость препаратов из группы ингибиторов ИЛ-1; отсутствие систематизированных данных о применении ГИБП с иными механизмами действия у достаточной когорты пациентов с АВЗ затрудняет подбор терапии в случаях, резистентных к стандартизированному лечению, и приводит к выраженной инвалидизации, ухудшению качества жизни, а иногда и к гибели больных.

В Российской Федерации на настоящий момент отсутствуют систематизированные данные о частоте встречаемости аутовоспалительных синдромов в структуре ревматических заболеваний, однако выявленное значительное увеличение доли таких пациентов среди больных, поступающих в различные лечебные учреждения с направляющим диагнозом юношеский артрит подчеркивает актуальность настоящей научной работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. 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) (зав. кафедрой – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Е.И. Алексеева). Сбор данных осуществлялся в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (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. При сравнении групп использовались ретроспективные данные.

2.2. Критерии соответствия

2.2.1. Критерии включения пациентов в исследование

- пациенты в возрасте до 18 лет;
- наличие по результатам молекулярно-генетического исследования вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением у пациентов с АВЗ;
- диагноз CAPS и TRAPS, установленный в соответствии с критериями Eurofever / PRINTO (Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation) [73];
- диагноз нАВЗ, установленный при условии отсутствия подтверждающего фенотипа и генотипа известного моногенного или многофакторного аутовоспалительного заболевания, инфекционного, онкогематологического и аутоиммунного заболевания [60];
- диагноз системный ЮА, установленный в соответствии с критериями ILAR (International League of Associations for

Rheumatology) без вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением [151];

- наличие письменного информированного согласия представителя пациента и пациента (старше 15 лет) на медицинское вмешательство и обработку персональных данных.

2.2.2. Критерии невключения пациентов в исследование

- онкогематологическое заболевание;
- недостаточное для проведения полного анализа количество данных;
- отказ пациента/законного представителя пациента от участия в исследовании.

2.2.3. Критерии исключения пациентов из исследования

- развитие любого из критериев невключения в течении всего периода исследования.

Работа осуществлялась в соответствии со стандартами/рекомендациями по лечению детей, что гарантирует надежность дизайна исследования, сбора и передачи данных, защиту прав пациентов и сохранение конфиденциальности данных субъектов.

2.3. Участники исследования

В ретроспективное исследование включены данные 144 историй болезни пациентов с лихорадочным синдромом и направляющим диагнозом ювенильный артрит: 72/144 (50%) – с вариантами в генах, ассоциированных с аутовоспалением, 72/144 (50%) – без вариантов по данным результатов молекулярно-генетического исследования, проходивших обследование и лечение в период с 1 марта 2013 по 31 августа 2022 г. в ревматологическом отделении Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (НМИЦ здоровья детей, клиническая база кафедры педиатрии и детской ревматологии клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Сеченовского Университета).

2.4. Анализируемые показатели

1. Демографические: пол, возраст дебюта заболевания, возраст на момент включения в исследование.

1.1. Возраст на момент установления диагноза ЮА; длительность периода между дебютом заболевания и установлением диагноза ЮА.

1.2. Возраст на момент верификации диагноза АВЗ; длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза АВЗ, длительность периода между установлением диагноза ЮА и верификацией диагноза АВЗ.

2. Наследственный анамнез.

3. Наличие/отсутствие оперативных вмешательств, связанных с болями в животе.

4. Клинические проявления:

– длительность лихорадки (1-3 дня; до 5-6 дней; более 7 дней);
– характер лихорадки (субфебрильная; фебрильная, пиретическая);
– частота развития лихорадки (1 раз; 2 раза, 3 раза, более 4 раз в месяц; непрерывная);
– характер сыпи (пятнисто-папулезная, уртикарная, смешанная, эритематозная, крупнопятнистая, мелкопятнистая, везикулезная);
– наличие гепатомегалии, спленомегалии, лимфаденопатии;
– характер суставного синдрома (олигоартрит, полиартрит, артралгия),
– характер поражения глаз (конъюнктивит, врожденная катаракта, ангиопатия сечтатки);
– наличие миалгии, перикардита, плеврита, асцита, боли в животе, боли в грудной клетке;
– характер поражения нервной системы (головная боль, гидроцефалия, отставание в психо-речевом развитии);
– наличие тугоухости и периорбитального отека;

– наличие признаков поражения желудочно-кишечного тракта (боли в животе, диарея, рвота), в том числе по данным эндоскопического исследования (гастрит, эрозивный гастрит, эзофагит, эрозивный эзофагит, бульбит, эрозивный бульбит, дуоденит, эрозивный дуоденит, еюнит, эрозивный еюнит, илеит, эрозивный илеит, сигмоидит, эрозивный сигмоидит, проктит, эрозивный проктит);

– наличие осложнений: амилоидоза, гемофагоцитарного синдрома.

5. Лабораторные показатели: концентрация гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов крови, скорость оседания эритроцитов (далее – СОЭ), активность аланинаминотрансферазы (далее – АЛТ), аспартатаминотрансферазы (далеее – АСТ), лактатдегидрогеназы (далее – ЛДГ), концентрация ферритина и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови.

6. Функциональная активность оценивалась по опроснику CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire; 0–3). Опросник включает 30 пунктов, которые оценивают уровень боли/дискомфорта и функциональный статус пациента при выполнении ежедневных действий. Результатом является вычисленный балл (0-3), при этом значение 0-0,13 соответствует минимальным функциональным нарушениям, 0,14 – 0,63 – минимальным и умеренным функциональным нарушениям, 0,64 – 1,6 умеренным функциональным нарушениям, >1,6 – выраженной функциональной недостаточности [168].

7. Активность заболевания всем пациентам до верификации диагноза АВЗ оценивалась по Индексу активности болезни JADAS71; после верификации – по Индексу активности аутовоспалительных заболеваний AIDAI (Autoinflammatory Disease Activity Index).

7.1. Индекс активности болезни JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) для пациентов с ЮА рассчитывался в 71 суставе как сумма:

– числа суставов с активным артритом;

– числа баллов по визуальной аналоговой шкале врача (далее – ВАШ врача, где см приравнивали к баллам: 0 см – минимальная активность, 10 см – максимальная активность);

– числа баллов по визуальной аналоговой шкале пациента (далее – ВАШ

родителя/пациента, где см приравнивали к баллам: 0 см – очень хорошее состояние, 10 см – очень плохое);

– показателя СОЭ по шкале от 0 до 10 баллов: нормализованное значение СОЭ менее 20 мм/ч оценивали, как 0, а более 120 мм/ч – как 10 баллов [52].

Стадии неактивной болезни соответствовал индекс JADAS71 <1 балла.

7.2. Индекс активности аутовоспалительных заболеваний AIDAI (Autoinflammatory Disease Activity Index) расчитывался на основании результатов заполнения дневника пациентом/законным представителем (баллы): дневник включает 12 пунктов, где пациент каждый день на протяжении 1 месяца отмечает факт приема обезболивающего препарата, а также наличие или отсутствие симптомов, характерных для аутовоспалительных заболеваний:

- повышение температуры тела ≥ 38˚C;
- общие симптомы;
- боль в животе;
- тошнота/рвота;
- диарея;
- головная боль;
- болезненные лимфатические узлы;
- артралгия или миалгия;
- отечность суставов;
- нарушения со стороны органов зрения;
- кожная сыпь.

Симптомы оценивались как «имеется» (1) или «отсутствует» (0). Общая оценка индекса AIDAI складывалась из суммы всех баллов за месяц. Стадия неактивной болезни соответствовала оценки <9 баллов [153].

8. Молекулярно-генетические показатели:

Молекулярно-генетическое исследование выполнялось следующими методами:

– высокопроизводительное секвенирование панели из 15 генов (*MVK, MEFV,*

– *TNFRSF1A, NLRP3, NLRP12, CECR1, IL1RN, TMEM173, NLRC4, LACC1, NOD2, PSTPIP, LPIN2, PSMB8, TRNT*);

– высокопроизводительное секвенирование панели из 83 генов (*ABCB1, ABCG2, ACP5, ADAM17, ADAR, AP1S3, AP3B1, ATG16L1, BLOC1S6, CARD14, CD27, CECR1, COPA, DDX58, EGFR, ELANE, GPBAR1, IFIH1, IL10, IL10RA, IL10RB, IL12B, IL18, IL18BP, IL1RN, IL21, IL23A, IL23R, IL36RN, IL6, IRF5, IRGM, ISG15, ITK, LACC1, LPIN2, LYN, LYST, MEFV, MVK, NFAT5, NLRC4, NLRP1, NLRP12, NLRP3, NOD1, NOD2, OTULIN, PLCG2, POMP, PRF1, PSMA3, PSMB4, PSMB8, PSTPIP1, PTGER4, RAB27A, RBCK1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, SH2D1A, SH3BP2, SLC22A5, SLC29A3, SLC2A9, SLC7A7, STAT3, STAT4, STX11, STXBP2, TMEM173, TNF, TNFAIP3, TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFSF14, TNFSF15, TREX1, TTC7A, UNC13D, XIAP*);

– секвенирование по Сэнгеру (анализ всех кодирующих и прилегающих интронных областей одного гена);

– секвенирование по Сэнгеру (частичный анализ одного гена);

– секвенирования клинического экзома;

– секвенирования полного экзома.

9. Предшествующий лекарственный анамнез: наличие и продолжительность терапии ГИБП, ГК, внутривенного иммуноглобулина человека нормального (далее – ВВИГ) и БМПРП в дебюте заболевания, на момент верификации диагноза ревматического заболевания, после верификации АВЗ и далее через 3,6 и 12 месяцев.

2.5. Критерии эффективности терапии

Для оценки эффективности терапии до верификации диагноза АВЗ использовались критерии достижения ответа на терапию и достижения неактивной стадии болезни:

1. Эффективность терапии до верификации диагноза АВЗ оценивалась на основании критериев достижения неактивной стадии болезни/ремиссии по критериям C.Wallace [196]:

Стадия неактивной болезни по критериям ремиссии C.Wallace устанавливалась при:

- отсутствии активного суставного синдрома;
- отсутствии системных проявлений ЮА;
- отсутствии активного увеита;
- нормальных значениях СОЭ (<20 мм/ч) и СРБ (<5 мг/л);
- отсутствии активности болезни, по мнению врача (ВАШ ≤ 10 мм по 100 мм шкале);
- продолжительности утренней скованности менее 15 минут.

Лекарственная ремиссия по критериям ремиссии C.Wallace фиксировалась при сохранении стадии неактивной болезни в течение 6 последовательных месяцев на фоне терапии [196].

2. Эффективность терапии после верификации диагноза АВЗ оценивалась на основании критериев достижения неактивной стадии болезни/ремиссии:

- отсутствие клинических симптомов аутовоспалительного заболевания;
- отсутствие лабораторной активности: снижение СОЭ менее 20 мм/ч и СРБ менее 5 мг/л;
- отсутствие активности болезни по индексу AIDAI (менее 9 баллов);
- отсутствие активности болезни, по мнению врача (ВАШ ≤ 10 мм по 100 мм шкале).

3. Критерии ответа на проводимую терапию:

- полный ответ – достижение клинико-лабораторной ремиссии;
- неполный ответ – сохранение умеренной лабораторной активности или клинических симптомов болезни;
- отсутствие ответа – сохранение клинико-лабораторной активности болезни.

2.6. Источники данных

Данные о пациентах, которым проводилось лечение, и его исходах извлекались из амбулаторных электронных медицинских карт ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (Москва). Анализ

лабораторных показателей активности болезни проведен на базе клинико-диагностической лаборатории этого же Центра. Медицинские данные аккумулировали в программе «1С» (Фирма «1С», Россия). После выгрузки базы данных исследования (таблиц с данными всех участников исследования) выполнялась проверка внесенных сведений для исключения ошибок ввода.

Основные показатели эффективности терапии (определение индекса JADAS71, достижение стадии неактивной болезни) определялись исследователем самостоятельно по характеристикам, указанным в электронных картах лечащими врачами. Оценка показателей эффективности по шкалам и опросникам (определение индекса CHAQ, AIDAI, показателей активности болезни по мнению врача и состояния здоровья по мнению пациента/родителя), а также безопасности терапии выполнена в соответствии со сведениями, изложенными в электронных амбулаторных картах.

2.7. 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).

При поступлении в стационар родители всех пациентов и пациенты в возрасте ≥15 лет предоставили письменное информированное согласие, позволяющее использовать результаты обследования и лечения в научных целях.

Пациентам в возрасте до 2 лет назначение ГИБП проводили после положительного решения врачебной комиссии (в составе врачей-педиатров под руководством клинического фармаколога) и информированного добровольного согласия законного представителя на применение ГИБП по жизненным показаниям.

2.8. Методы статистической обработки данных

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи пакета программ R-Studio (версия 2024.09.0+375, США).

Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (Me), 25% и 75% процентилей, минимальных и максимальных значений [min; max], качественных – с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%).

Для парных межгрупповых сравнений количественных переменных между группой пациентов с сЮА и группами пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3*, и в других генах, ассоциированных с аутовоспалением (далее – в других генах аутовоспаления) использовался непараметрический критерий Манна-Уитни.

Для парных сравнений количественных переменных внутри каждой выделенной группы в рамках трех выделенных периодов (на момент дебюта заболевания, на момент установления диагноза ревматического заболевания и на момент верификации диагноза аутовоспалительного заболевания) использовался критерий Фридмана.

Для межгрупповых сравнений количественных показателей среди 3 групп (группы пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления) использовался критерий Краскела–Уоллиса, с последующим попарным сравнением с применением критерия Данна.

Межгрупповые сравнения в несвязанных подгруппах по качественным показателям выполнены с использованием точного критерия Фишера и критерия $\chi 2$.

Для сравнения качественных показателей внутри групп пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах в других генах аутовоспаления в рамках двух выделенных периодов (на момент дебюта заболевания, на момент верификации диагноза аутовоспалительного заболевания) ипользовался критерий Мак-Немара с поправкой Эдвардса.

Для внутригрупповых сравнений качественных показателей в группах пациентов с сЮА и группах пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления в рамках трех выделенных периодов (на момент дебюта заболевания, на момент установления диагноза ревматического

заболевания и на момент верификации диагноза аутовоспалительного заболевания) использовался Q-критерией Кокрена. 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.

2.9. Дизайн исследования.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

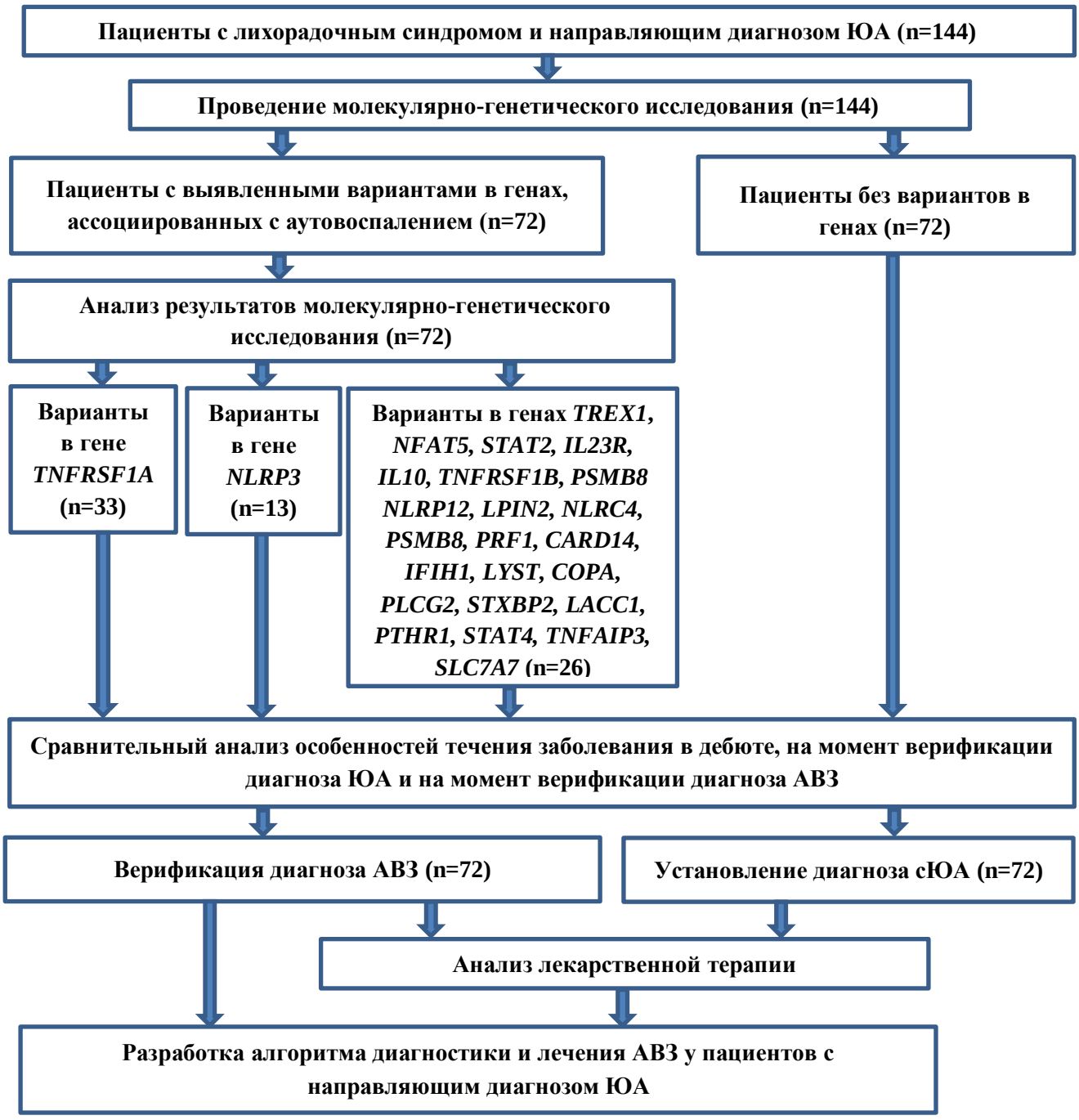


Рисунок 1. Дизайн исследования.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Клинические и лабораторные проявления в дебюте заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах аутовоспаления, системного артрита и на момент установления диагноза ювенильного артрита.

На данном этапе работы решались следующие задачи:

1. Проанализировать демографические показатели пациентов на момент дебюта заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах аутовоспаления, системного артрита и установления диагноза ювенильного артрита.

2. Проанализировать характер лекарственной терапии, применявшейся после дебюта заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3*, в других генах аутовоспаления, и системного артрита.

3. Провести сравнительный анализ клинических и лабораторных проявлений на момент дебюта заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах аутовоспаления, системного артрита и установления диагноза ювенильного артрита.

3.1. Демографические показатели пациентов на момент дебюта заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах аутовоспаления, и системного артрита

Демографическая показатели пациентов с вариантами в генах, ассоциированных с аутовоспалением, и сЮА на момент дебюта заболевания представлены в табл. 5.

В ретроспективный анализ включены данные 144 пациентов, госпитализированных в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей Минздрава России с направляющим диагнозом ювенильный артрит.

Пациенты разделены на две группы. В первую (1-ую) группу вошли 72/144 (50%) пациентов, у которых по данным молекулярно-генетического исследования впоследствии выявлены варианты в генах, ассоциированные с аутовоспалением, и верифицирован диагноз АВЗ: в 1А подгруппу - 33/72 (46%)

пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*, в 1Б - 13/72 (18%) - в гене *NLRP3*, в 1В - 26/72 (36%) – в генах аутовоспаления (недифференцированный АВЗ). Во вторую (2-ую) группу вошли 72/144 (50%) пациентов, у которых варианты в генах, ассоциированных с аутовоспалением, не выявлены и верифицирован диагноз сЮА. В обеих группах преобладали девочки – 42/72 (58,3%).

На момент дебюта заболевания Me возраста пациентов общей когорты составила 3,4 (1,5;6,1) г.: 4,02 (1,3;6,69) г. – в 1-ой группе (носители вариантов в генах аутовоспаления), 3,36 (1,8;5,44) г. – во 2-ой (сЮА). Группы достоверно не отличались (p=0,84). Самый ранний дебют заболевания в возрасте 1 мес. 4 дней и самый поздний – в возрасте 16 лет 7 мес. зарегистрирован у пациентов с вариантами в генах, ассоциированных с аутовоспалением (рис. 2 и 3).

Более чем у 60% пациентов, включенных в исследование, заболевание дебютировало в возрасте до 5-ти лет.

До двух лет заболевание манифестировало у 38,9% (28/72) пациентов первой группы (у 27,2%, 61,5%, 42,3% – с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно) и 25% (18/72) пациентов второй группы. Группы статистически значимо не отличались (p=0,07). Достоверно чаще в возрасте до 2-х лет дебютировало заболевание, ассоциированное с вариантами в гене *NLRP3*: в сравнении с сЮА (у 61,5% против 25%, p=0,009) и АВЗ, ассоциированным с вариантами в гене *TNFRSF1A* (у 61,5% против 27,2%, p=0,03), чаще, но статистически не значимо, в сравнении с АВЗ, ассоциированным с вариантами в других генах аутовоспаления (у 61,5 % против 42,3%, p=0,25) (табл. 5).

Таблица 5. Демографическая характеристика пациентов на момент дебюта заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3*, в других генах аутовоспаления, и системного артрита.

Показатель	В дебюте заболевания						
		1-ая группа (n=72) АВЗ					
	Общее число пациентов (n=144)	Подгруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)	Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)	Подгруппа 1В Пациенты с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ (n=26)	Всего (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 попарного сравнения между сЮА и пациентов с вариантами в гене *NLRP3;* 0,8 для сЮА и пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*; 0,1 для сЮА и пациентов с вариантами в др. генах; 0,03* для попарного сравнения между пациентами с вариантами в гене *TNFRSF1A* и с вариантами в гене *NLRP3;* 0,22 для пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* и с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ; 0,25 для пациентов с вариантами в гене *NLRP3* и в др. генах)
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 попарного сравнения между сЮА и пациентов с вариантами в гене *NLRP3;* 0,04* для сЮА и пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*; 0,18 сЮА и пациентов с вариантами в др. генах; 0,16 для попарного сравнения между пациентами с вариантами в гене *TNFRSF1A* и с вариантами в гене *NLRP3;* 0,75 для пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* и с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ; 0,07 для пациентов с вариантами в гене *NLRP3* и в др. генах)

Примечание: * **–** статистически значимые различия между группами, # – сравнение достоверности различий по горизонтали в зависимости от варианта АВЗ.

Таблица 5. Демографическая характеристика пациентов на момент дебюта заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3*, в других генах аутовоспаления, и системного артрита (продолжение).

Показатель	В дебюте заболевания						
	Общее число пациентов (n=144)	1-ая группа (n=72) АВЗ			1-ая группа (n=72) АВЗ	2-ая группа (n=72) сЮА	p-value[#]
		Подгруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)	Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)	Подгруппа 1В Пациенты с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ (n=26)			
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 попарного сравнения между сЮА и пациентов с вариантами в гене *NLRP3;* 0,04* для сЮА и пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*; 0,8 сЮА и пациентов с вариантами в др. генах; 0,49 для попарного сравнения между пациентами с вариантами в гене *TNFRSF1A* и с вариантами в гене *NLRP3;* 0,26 для пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* и с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ; 1 для пациентов с вариантами в гене *NLRP3* и в др. генах)
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

Примечание: * **–** статистически значимые различия между группами, [#] – сравнение достоверности различий по горизонтали в зависимости от варианта АВЗ.

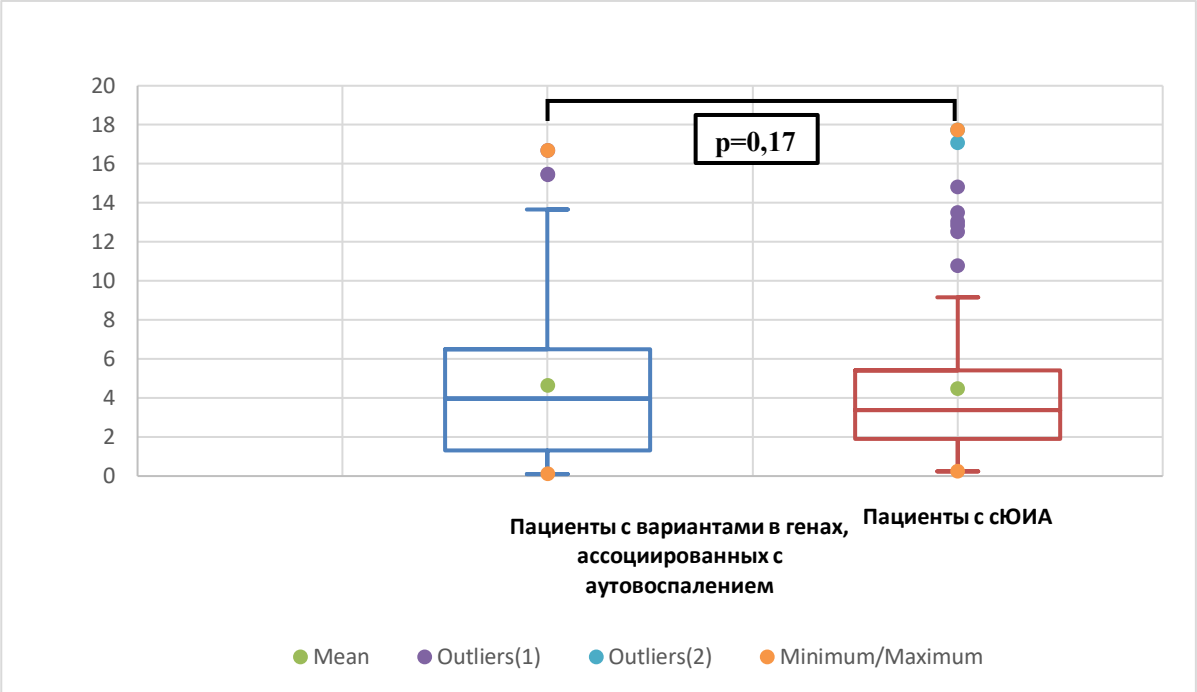


Рисунок 2. Возраст пациентов на момент дебюта заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах аутовоспаления, и системного артрита.

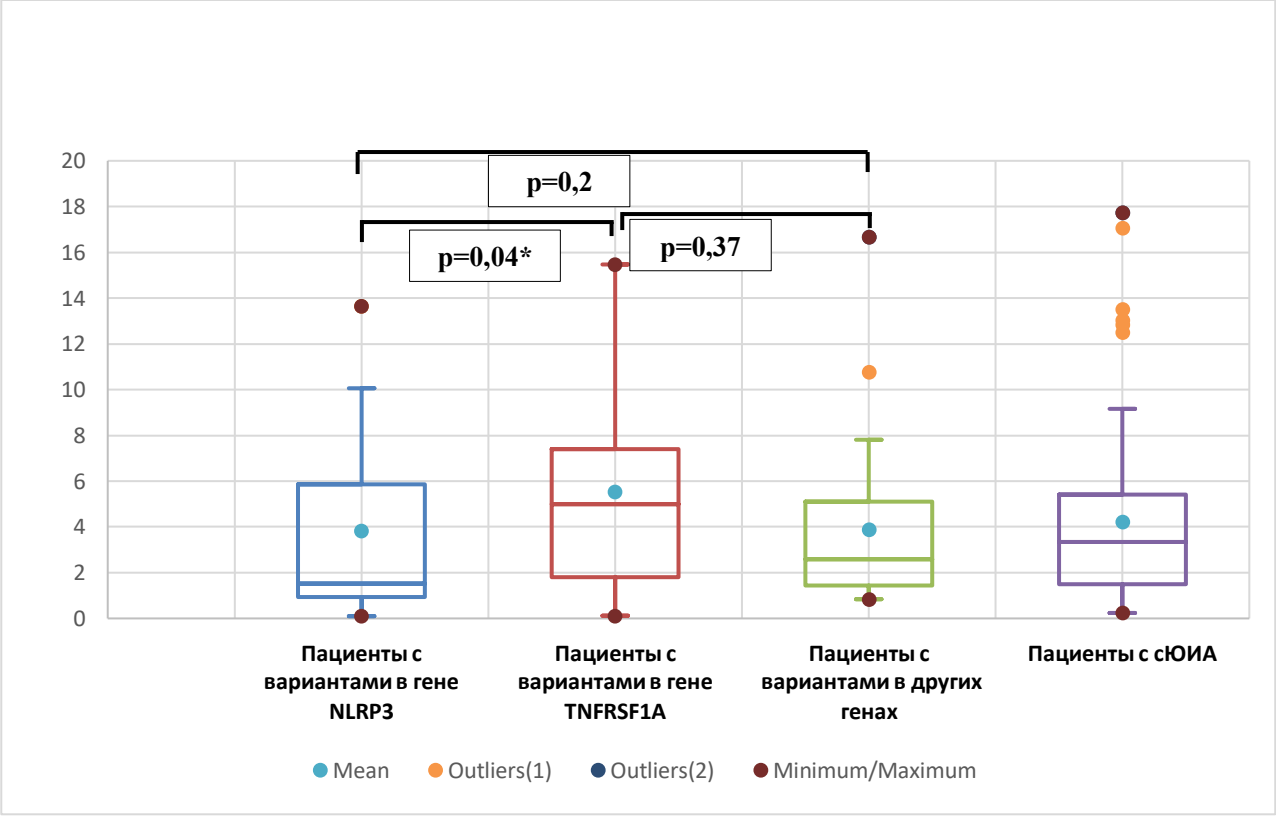


Рисунок 3. Возраст пациентов на момент дебюта заболеваний, ассоциированнх с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах аутовоспаления, и системного артрита.

В возрасте от 2-х до 5-ти лет заболевание дебютировало у 14/72 (19,4%) пациентов первой группы (у 21,2%, 0% и 27% – с вариантами в генах

TNFRSF1A, NLRP3 и других генах, ассоциированных с аутовоспалением, соответственно) и у 30/72 (41,7%) – второй (сЮА). В возрасте от 2-х до 5-ти лет дебют сЮА регистрировался достоверно чаще в сравнении с общей группой АВЗ (19,4% против 41,7%, p=0,004), заболеванием, ассоциированным с вариантами в генах *TNFRSF1A* (21,2% против 41,7%, p=0,04) и *NLRP3* (0% против 41,7%, p=0,003), чаще, но статистически не значимо, чем в подгруппе нАВЗ (27% против 41,7%, p=0,18) (табл. 5).

В возрасте от 5-ти до 10-ти лет заболевание дебютировало у 22/72 пациентов (30,5%) первой группы (у 39,3%, 23%, 23% – с вариантами в гене *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах, ассоциированных с аутовоспалением, соответственно) и у 15/72 (20,8%) – второй (p=0,18). В возрасте от 5-ти до 10-ти лет дебют сЮА регистрировался достоверно реже в сравнении АВЗ, ассоциированным с вариантами в генах *TNFRSF1A* (39,3% против 20,8%, p=0,04) и *NLRP3* (23% против 20,8%, p=0,004), не достоверно в сравнении с нАВЗ (23% против 20,8%, p=0,8). Дебют АВЗ, ассоциированного с вариантами в гене *TNFRSF1A*, в возрасте от 5-ти до 10-ти лет наблюдался чаще, чем АВЗ, ассоциированного с вариантами *NLRP3* (p=0,49) и нАВЗ (p=0,26), но разница не была достоверной, также как и между подгруппой 1Б и 1В (p=1) (табл. 5).

В возрасте от 10-ти до 15-ти лет заболевание дебютировало у 5/72 (6,9%) пациентов первой группы (у 2 (6,1%), 2 (15,3%), 1 (3,8%) – подгруппы 1А, 1Б, 1В, соответственно) и 7/72 (9,7%) – второй; от 15-ти до 18-ти лет – у 3/72 пациентов первой группы (у 2 (6,1%), 0 (0%), 1 (3,8%) пациентов подгруппы 1А, 1Б, 1В, соответственно) и 2/72 (2,8%) – второй. Достоверной разницы между группами и подгруппами не выявлено, однако после 10-ти лет сЮА дебютировал недостоверно, но чаще чем АВЗ, а среди АВЗ – заболевание, ассоциированное с вариантами в гене TNFRSF1A (табл. 5).

3.2. Клинические и лабораторные проявления в дебюте заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3*, в других генах аутовоспаления, и системного артрита

Клинические и лабораторные проявления в дебюте заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах аутовоспаления, и сЮА представлены в табл. 6 и 7.

Клинические проявления

Лихорадка наблюдалась у 143/144 (99%) пациентов общей когорты: у 98,6% (71/72) пациентов 1-ой группы (32/33 (97%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 13/13 (100%) – в гене *NLRP3*, у 26/26 (100%) – с нАВЗ, p=1) и 100% - 2-ой, (p=1): субфебрильная – у 7/72 (9,7%) пациентов 1-ой группы (p=0,02) (у 5/33 (15,2%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* у 1/13 (7,7%) – в гене *NLRP3,* у 1/26 (3,8%) – с нАВЗ, p=0,33)), фебрильная – у 59/72 (81,9%) (у 25/33 (75,8%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* у 12/13 (92,3%) – в гене *NLRP3*, у 22/26 (84,7%) – с нАВЗ, p=0,38) и у 60/72 (83,3%) пациентов с сЮА, p=1, пиретическая – у 5/72 (6,9%) пациентов (у 2/33 (6,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* у 3/26 (11,5%) – с вариантами в других генах аутовоспаления (p=0,64) и 12/72 (16,7%) пациентов второй группы, p=0,07 (табл. 6, 7).

Непрерывная лихорадка в первой группе наблюдалась у 16/72 (22,2%) пациентов (все с вариантами в гене *TNFRSF1A*, p=0,001), эпизодическая – у 55/72 (76,4%): 1 эпизод лихорадки – в течение 1 мес. зарегистрирован у 4/72 (5,6%) пациентов (у 1/33 (3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* у 2/13 (15,3%) – в гене *NLRP3,* у 1/26 (3,8%) – в других генах аутовоспаления, p=0,23), 2 эпизода – у 21/72 (29%) пациентов (у 4/33 (12,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* у 7/13 (53,8%) – в гене *NLRP3,* у 10/26 (38,5%) – в других генах аутовоспаления, p=0,009), 3 эпизода – у 21/72 (29%) пациентов (у 4/33 (12,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* у 4/13 (30,8%) – в гене *NLRP3,* 13/26 (50%) – в других генах аутовоспаления, p=0,007), 4 эпизода – у 9/72 (12,5%) пациентов (у 7/33 (21,2%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* у 2/26 (7,7%) – в других генах аутовоспаления, p=0,27) (табл. 6, 7).

У пациентов с сЮА наблюдалась только непрерывная лихорадка, p=0,001 (табл. 6, 7).

Лихорадка длительностью 1-3 дня зарегистрирована у 12/72 (16,7%) пациентов 1-ой группы (у 1/33 (3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 7/13 (53,9%) - *NLRP3*, у 4/26 (15,4%) – в других генах аутовоспаления, p=0,001), 5-6 дней – у 36/72 (50%) пациентов (15/33 (45,5%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 4/13 (30,8%) – в гене *NLRP3*, у 17/26 (65,4%) – в других генах аутовоспаления, p=0,09). более 7 дней – у 23/72 (31,9%) пациентов (у 16/33 (48,5%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 2/13 (15,4%) – в гене *NLRP3*, 5/26 (19,2%) – в других генах аутовоспаления, p=0,02) и у всех (n=72) пациентов второй группы. У пациентов с сЮА лихорадка длительностью более 7 дней наблюдалась достоверно чаще, чем у пациентов с вариантами в генах, ассоциированных с аутовоспалением (p=0,000) (табл. 6, 7).

Сыпь в дебюте заболевания отмечалась у 130/144 (90,3%) пациентов общей когорты: у носителей вариантов генов, ассоциированных с аутовоспалением, достоверно реже (60/72, 83,3%), чем у пациентов с сЮА (70/72, 97,2%), p=0,005. Мелкопятнистая сыпь наблюдалась у 7/33 (21,2%) пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 1/13 (7,7%) – в гене *NLRP3*, у 2/26 (7,7%) – в других генах аутовоспаления, p=0,25), крупнопятнистая – у 4/33 (12,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 1/13 (7,7%) – в гене *NLRP3*, у 2/26 (7,7%) – в других генах аутовоспаления, p=0,81), уртикарная (ни у одного пациента с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 3/13 (23%) – с вариантами в гене *NLRP3*, у 3/26 (11,5%) – в других генах аутовоспаления, p=0,03), эритематозная (у 4/26 (15,3%) – только у пациентов с вариантами в генах, ассоциированных с аутовоспалением, p=0,02), смешанная (ни у одного пациента с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 1/13 (7,7%) – в гене *NLRP3*, у 1/26 (3,8%) – в других генах аутовоспаления, p=1) и везикулезная (только у 1/33 (3%) пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*, p=1).

Пятнисто-папулезная сыпь наблюдалась – у 30/72 (41,7%) пациентов первой группы и у всех – второй (p=0,000) (табл.6, 7).

Поражение суставов в дебюте заболевания наблюдалось у 111/144 (77%) пациентов общей когорты: достоверно чаще – у носителей вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением, чем у пациентов с диагнозом сЮА (63/72 (87,5%) против 48/72, (66,7%); p=0,003): олигоартрит зарегистрирован у 33/72 (45,8%) пациентов первой группы (у 18/33 (54,5%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* у 6/13 (46,1%) – в гене *NLRP3, у* 9/26 (34,6%) – в других генах аутовоспаления, p=0,31) и у 25/72 (34,7%) пациентов с сЮА, полиартрит – у 26/72 (36,1%) пациентов первой группы (у 8/33 (24,2%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* у 7/13 (53,9%) – в гене *NLRP3,* 11/26 (42,3%) – в других генах атовоспаления, p=0,12) и 18/72 (25%) пациентов с сЮА; артралгии наблюдались – у 4/72 (5,6%) пациентов с вариантами в генах, ассоциированных с аутовоспалением (p=0,02) и 5/72 (6,9%) пациентов с сЮА p=0,17, 0,14 и 1 (табл. 6, 7).

Гепатомегалия выявлялась у 96/144 (66,7%) пациентов общей когорты: у 49/72 (68%) пациентов первой группы (у 21/33 (63,6%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 11/13 (84,6%) – в гене *NLRP3,* у 17/26 (65,4%) – в других генах аутовоспаления, p=0,36) и 47/72 (65,2%) пациентов 2-ой группы, p=0,47. Лимфаденопатия – у 78/144 (54,2%) пациентов общей когорты: у 43/72 (59,7%) пациентов первой группы (у 17/33 (51,5%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* у 8/13 (61,5%) – в гене *NLRP3,* у 18/26 (69,2%) – в других генах аутовоспаления, p=0,38) и 35/72 (48,6%) пациентов с сЮА, p=0,18. Спленомегалия выявлялась у 69/144 (48%) пациентов общей когорты: у 35/72 (48,6%) пациентов первой группы (у 14/33 (42,4%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* у 9/13 (69,2%) – в гене *NLRP3,* у 12/26 (46,1%) – в других генах аутовоспаления, p=0,24) и 34/72 (47,2%) пациентов с сЮА, p=1. По всем показателям группы достоверно не отличались (табл. 6, 7).

Поражение нервной системы наблюдалось у 54/144 (37,5%) пациентов общей когорты: у детей с вариантами в генах, ассоциированных с аутовоспалением – достоверно чаще, чем у пациентов с сЮА (52,8% против 22,2%, p=0,000): головная боль зарегистрирована у 19/72 (26,4%) пациентов

первой группы (у 14/33 (42,4%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 2/13 (15,3%) – в гене *NLRP3*, у 3/26 (11,5%) – в других генах аутовоспаления, p=0,02) и 15/72 (20,8%) пациентов 2-ой группы, p=0,43; отставание в психо-речевом развитии – у 8/72 (11,1%) пациентов первой группы (у 2/33 (6,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 6/26 (23%) – в других генах аутовоспаления, p=0,91) и 1/72 (1,4%) пациентов 2-ой группы, p=0,02; гидроцефалия выявлялась у 2/72 (2,8%) пациентов (у 1/33 (3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A* и у 1/26 (3,8%) - в других генах аутовоспаления, p=1), асептический менингит – у 1/72 (1,4%) пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* (p=1), сочетание гидроцефалии и отставания в психо-речевом развитии – у 2/72 (2,8%) (у 1/13 (7,7%) – с вариантами в гене *NLRP3* и у 1/26 (3,8%) – в генах аутовоспаления, p=1), сочетание головной боли и отставания в психо-речевом развитии – у 2/72 (2,8%) пациентов (у 1/13 (7,7%) – с вариантами в гене *NLRP3* и у 1/26 (3,8%) – в других генах аутовоспаления, p=1), сочетание гидроцефалии, асептического менингита и отставания в психо-речевом развитии – у 1/72 (1,4%) пациентов с вариантами в гене *NLRP3* (p=1), сочетание головной боли и гидроцефалии – у 1/72 (1,4%) пациентов с вариантами в гене *NLRP3* (p=1), сочетание головной боли, гидроцефалии и отставания в психо-речевом развитии – у 1/72 (1,4%) пациентов с вариантами в гене *NLRP3* (p=1), сочетание гидроцефалии, асептического менингита и отставания в психо-речевом развитии – у 1/72 (1,4%) пациентов с вариантами в гене *NLRP3* (p=1), тугоухость – у 4/72 (5,6%) (у 1/33 (3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 2/13 (15,3%) – в гене *NLRP3*, у 1/26 (3,8%) – в других генах аутовоспаления, p=0,02) (табл. 6, 7).

Миалгии регистрировались у 44/144 (30,6%) пациентов общей когорты, достоверно чаще у детей первой группы – носителей вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением (38,9% против 22,2%, p=0,03) (табл. 6, 7).

Поражение серозных оболочек диагностировано у 45/144 (31,3%) пациентов общей когорты: у 30/72 (41,7%) и 15/72 (20,8%) – 1-ой и 2-ой группы, соответственно: перикардит – у 19/72 (26,4%) пациентов первой группы (у 5/33 (15,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 5/13 (38,5%) – в гене *NLRP3*, у 9/26

(34,7%) – в других генах аутовоспаления, p=0,13) и у 12/72 (16,7%) пациентов с сЮА, плеврит – у 9/72 (12,5%) пациентов первой группы (2/33 (6,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* у 2/13 (15,3%) – в гене *NLRP3,* 5/26 (19,2%) – в других генах аутовоспаления, p=0,29) и у 3/72 (4,2%) пациентов 2-ой группы; асцит – у 2/72 (2,8%) пациентов с вариантами в генах, ассоциированных с аутовоспалением, p=0,49. Группы достоверно не отличались, p= 0,15, 0,07 и 0,47 (табл. 6, 7).

Жалобы на боли в животе в дебюте заболевания предъявляли 13/144 (9%) пациентов общей когорты: 9/72 (12,5%) пациентов первой группы (6/33 (18,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 3/26 (11,5%) – в других генах аутовоспаления, p=0,24) и 4/72 (5,6%) пациентов второй группы, p=0,14; на боли в грудной клетке – 10/144 (6,9%) пациентов общей когорты: 9/72 (12,5%) – первой группы (4/33 (12,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 2/13 (15,3%) – в гене *NLRP3,* 3/26 (11,5%) – в других генах аутовоспаления, p=1) и 1/72 (1,4%) пациентов второй группы. Пациенты с вариантами в генах, ассоциированных с аутвооспалением, достоверно чаще, чем пациенты с сЮА предъявляли жалобы на боль в грудной клетке, p=0,009 (табл. 6, 7).

Оперативные вмешательства, связанные с болями в животе, в дебюте заболевания выполнялись 2/72 (2,8%) пациентов первой группы с вариантами в гене *TNFRSF1A*, p=0,47 (табл. 6, 7).

Поражение глаз в дебюте заболевания диагностировано у 10/144 (6,9%) пациентов общей когорты – все носители вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением (10/72, 13,9%, p=0,002): увеит – у 5/72 (6,9%) пациентов, из них двустороннний – у 4/72 (5,6%) (у 3/33 (9,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 1/13 (7,7%) – в гене *NLRP3,* p=0,13), односторонний – у 1/72 (1,4%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A* (p=1), конъюнктивит – у 3/72 (4,2%) пациентов (у 1/13 (7,7%) – с вариантами в гене *NLRP3,* 2/26 (7,7%) – в других генах аутовоспаления, p=1), ангиопатия сетчатки – у 1/72 (1,4%) пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A,* врожденная катаракта – у 1/72 (1,4%) – с

вариантами в других генах, ассоциированных с аутовоспалением, p=1 (табл. 6, 7).

Периорбитальный отек и афтозный стоматит наблюдались у 3/72 (4,2%) и 3/72 (4,2%) пациентов общей когорты – все носители вариантов в гене *TNFRSF1A*, p=0,2) (табл. 6, 7).

Клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта отмечались у 25/144 (17,4%) пациентов общей когорты, из них достоверно чаще у носителей вариантов генов, ассоциированных с аутовоспалением (26,4% против 8,3%, p=0,005): жидкий стул наблюдался у 9/72 (12,5%) первой группы (у 4/33 (12,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 3/13 (23%) – в гене *NLRP3*, 2/26 (7,7%) – в других генах аутовоспаления, p=1) и 4/72 (5,6%) пациентов с сЮА, p=0,14, рвота – у 5/72 (6,9%) пациентов первой (2/33 (6,1% – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 3/26 (11,5%) – в других генах аутовоспаления, p=0,65) и 1/72 (1,4%) пациентов второй группы, p=0,09, рвота в сочетании с жидким стулом – у 3/72 (4,2%) первой группы (1/33 (3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 2/26 (7,7%) – в других генах аутовоспаления, p=1) и 1/72 (1,4%) пациентов второй группы, p=0,3, жидкий стул с примесью крови наблюдался у 2/72 (2,8%) пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*, p=0,49 (табл. 6, 7).

Поражение желудочно-кишечного тракта (далее – ЖКТ) по данным эзофагогастродуоденоскопии (далее – ЭГДС) и колоноскопии выявлено у 21/144 (14,6%) пациентов общей когорты, из них – у 12/72 (16,7%) первой группы (все с вариантами в гене *TNFRSF1A*, p=0,001) и 9/72 (12,5%) пациентов второй группы, p=0,47: гастрит диагностирован у 9/72 (12,5%) и 8/72 (11%), p=1; дуоденит – у 1/72 (1,4%) и 1/72 (1,4%), p=1 пациентов первой и второй группы, соответственно; сочетание гастрита с бульбитом – у 1/72 (1,4%), бульбита с дуоденитом – у 1/72 (1,4%) пациентов только первой группы (табл. 6, 7).

В дебюте заболевания вторичный гемофагоцитарный синдром развивался у 27/144 (18,8%) пациентов общей когорты: у 11/72 (15,3%) пациентов первой группы (у 1/33 (3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 3/13 (23%) – в гене

NLRP3, у 7/26 (27%) – в других генах аутовоспаления, p=0,03) и у 16/72 (22,2%) пациентов второй группы, p=0,28; амилоидоз не выявлен ни у одного пациента (табл. 6, 7).

Лабораторные проявления

В дебюте заболевания в обеих группах наблюдалось повышение маркеров воспаления.

Вместе с тем у носителей вариантов генов, ассоциированных с аутовоспалением, число лейкоцитов (16,7 (12,1;21,9) против 19,7 (15,8;24,9) тыс/мкл, p=0,005), нейтрофилов (12 (8,7;15,7) против 15,1 (12,1;19,2) тыс/мкл, p=0,006), тромбоцитов (454 (357;542), против 532 (408;672) тыс/мкл, p=0,04) крови, показатель СОЭ (46 (32;56) против 55 (42;75) мм/час, p=0,05), концентрация СРБ (64,8 (36,1;90) против 85,4 (54,2;139) мг/л, p=0,001) и ферритина (82,5 (52;575) против 114,3 (64,4;648,3) нг/мл, p=0,05) сыворотки крови были достоверно ниже, а уровень гемоглобина крови достоверно выше (100 (91;106) против 97 (90;102) г/л, p=0,03) показателей пациентов с системным ЮА (табл.6,7).

Подгруппы пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления по всем лабораторным показателям, кроме концентрации СРБ в сыворотке крови достоверно не отличались. Сывороточный уровень СРБ в подгруппах пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A* и *NLRP3* был достоверно ниже показателя пациентов с недифференцированным АВЗ и составил, соответственно, 47,5 (26,7;68,), 70 (34;96), 76,8 (47,5;104,7) мг/л, (p=0,04) (табл.6,7).

Таблица 6. Клинические и лабораторные проявления в дебюте заболеваний, ассоциированных с аутовоспалением, и системного артрита.

Показатель		**В дебюте заболевания**			
		Общее число пациентов (n=144)	**1-ая группа (n=72) АВЗ**	**2-ая группа (n=72) сЮА**	**p-value**
Лихорадка, n (%)		143 (99%)	71 (98,6%)	72 (100%)	1
Характеристика лихорадки, n (%)	Субфебрильная (37,1-38,0℃)	7 (4,9%)	7 (9,7%)	0 (0%)	**0,02***

Таблица 6. Клинические и лабораторные проявления в дебюте заболеваний, ассоциированных с аутовоспалением, и системного артрита.

Показатель		В дебюте заболевания			
		Общее число пациентов (n=144)	**1-ая группа (n=72) АВЗ**	**2-ая группа (n=72) сЮА**	**p-value**
Характеристика лихорадки, n (%)	Фебрильная (38,1-39,0℃)	119 (82,6%)	59 (81,9%)	60 (83,3%)	1
	Пиретическая (39,1-40,0℃)	17 (11,8%)	5 (6,9%)	12 (16,7%)	0,07
Количество приступов, n (%)	1 раз за месяц	4 (2,8%)	4 (5,6%)	0 (0%)	0,13
	2 раза в месяц	21 (14,6%)	21 (29%)	0 (0%)	**0,001***
	3 раза в месяц	21 (14,6%)	21 (29%)	0 (0%)	**0,001***
	> 4 раз в месяц	9 (6,25%)	9 (12,5%)	0 (0%)	**0,002***
	Непрерывная лихорадка	88 (61,1%)	16 (22,2%)	72 (100%)	**0,000***
Длительность лихорадки, n (%)	1-3 дня	12 (8,3%)	12 (16,7%)	0 (0%)	**0,001***
	5-6 дней	36 (25%)	36 (50%)	0 (0%)	**0,000***
	>7 дней	95 (66%)	23 (31,9%)	72 (100%)	**0,000***
Сыпь, n (%)		130 (90,3%)	60 (83,3%)	70 (97,2%)	**0,005***
Характеристика сыпи, n (%)	Пятнисто-папулезная	100 (69,4%)	30 (41,7%)	70 (97,2%)	**0,000***
	Мелкопятнистая	10 (6,9%)	10 (13,9%)	0 (0%)	**0,002***
	Крупнопятнистая	7 (4,9%)	7 (9,7%)	0 (0%)	**0,02***
	Уртикарная	6 (4,2%)	6 (8,3%)	0 (0%)	**0,03***
	Эритематозная	4 (2,8%)	4 (5,6%)	0 (0%)	0,13
	Смешанная (пятнисто-папулезная+ уртикарная)	2 (1,4%)	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47
	Везикулезная	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
Суставной синдром, n (%)		111 (77%)	63 (87,5%)	48 (66,7%)	**0,003***
Характеристика суставного синдрома, n (%)	Олигоартрит	58 (40,3%)	33 (45,8%)	25 (34,7%)	0,17
	Полиартрит	44 (30,6%)	26 (36,1%)	18 (25%)	0,14
	Артралгии	9 (6,25%)	4 (5,6%)	5 (6,9%)	1
Гепатомегалия, n (%)		96 (66,7%)	49 (68%)	47 (65,2%)	0,47
Лимфаденопатия, n (%)		78 (54,2%)	43 (59,7%)	35 (48,6%)	0,18
Спленомегалия, n (%)		69 (48%)	35 (48,6%)	34 (47,2%)	1
Поражение нервной системы, n (%)		54 (37,5%)	38 (52,8%)	16 (22,2%)	**0,000***
Характеристика неврологической симптоматики, n (%)	Головная боль	34 (23,6%)	19 (26,4%)	15 (20,8%)	0,43
	Отставание в психо-речевом развитии	9 (6,25%)	8 (11,1%)	1 (1,4%)	**0,02***
	Гидроцефалия	2 (1,4%)	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47
	Асептический менингит	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1

Таблица 6. Клинические и лабораторные проявления в дебюте заболеваний, ассоциированных с аутовоспалением, и системного артрита (продолжение).

Показатель		В дебюте заболевания			
		Общее число пациентов (n=144)	**1-ая группа (n=72) АВЗ**	**2-ая группа (n=72) сЮА**	**p-value**
Характеристика неврологической симптоматики, n (%)	Сочетание головной боли и отставания в психо-речевом развитии	2 (1,4%)	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47
	Сочетание гидроцефалии и отставания в психо-речевом развитии	2 (1,4%)	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47
	Сочетание асептического менингита и отставания в психо-речевом развитии	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
	Сочетание головной боли и гидроцефалии	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
	Сочетание головной боли, гидроцефалии и отставания в психо-речевом развитии	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
	Сочетание гидроцефалии, асептического менингита и отставания в психо-речевом развитии	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
Тугоухость, n (%)		4 (2,8%)	4 (5,6%)	0 (0%)	0,13
Миалгия, n (%)		44 (30,6%)	28 (38,9%)	16 (22,2%)	**0,03***
Перикардит, n (%)		31 (21,5%)	19 (26,4%)	12 (16,7%)	0,15
Плеврит, n (%)		12 (8,3%)	9 (12,5%)	3 (4,2%)	0,07
Асцит, n (%)		2 (1,4%)	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47
Боли в животе, n (%)		13 (9%)	9 (12,5%)	4 (5,6%)	0,14
Боли в грудной клетке, n (%)		10 (6,9%)	9 (12,5%)	1 (1,4%)	**0,009***

Таблица 6. Клинические и лабораторные проявления в дебюте заболеваний, ассоциированных с аутовоспалением, и системного артрита (продолжение).

Показатель		В дебюте заболевания			
		Общее число пациентов (n=144)	**1-ая группа (n=72) АВЗ**	**2-ая группа (n=72) сЮА**	**p-value**
Аппендэктомия в анамнезе, n (%)		2 (1,4%)	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47
Поражение глаз, n (%)		10 (6,9%)	10 (13,9%)	0 (0%)	**0,002***
Характеристика поражения глаз, n (%)	Односторонний увеит	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
	Двусторонний увеит	4 (2,8%)	4 (5,6%)	0 (0%)	0,13
	Конъюнктивит	3 (2%)	3 (4,2%)	0 (0%)	0,2
	Ангиопатия сетчатки	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
	Врожденная катаракта	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
Периорбитальный отек, n (%)		3 (2%)	3 (4,2%)	0 (0%)	0,2
Афтозный стоматит, n (%)		3 (2%)	3 (4,2%)	0 (0%)	0,2
Клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта, n (%)		25 (17,4%)	19 (26,4%)	6 (8,3%)	**0,005***
Клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта, n (%)	Жидкий стул	13 (9%)	9 (12,5%)	4 (5,6%)	0,14
	Жидкий стул с примесью крови	2 (1,4%)	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47
	Рвота	6 (4,2%)	5 (6,9%)	1 (1,4%)	0,09
	Рвота в сочетании с жидким стулом	4 (2,8%)	3 (4,2%)	1 (1,4%)	0,3
Изменения по данным эндоскопического исследования ЖКТ, n (%)		21 (14,6%)	12 (16,7%)	9 (12,5%)	0,47
Изменения по данным эндоскопического исследования ЖКТ, n (%)	Гастрит	17 (11,8%)	9 (12,5%)	8 (11%)	1
	Гастрит + Бульбит	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
	Бульбит + дуоденит	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
	Дуоденит	2 (1,4%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)	1
Вторичный ГФС, n (%)		27 (18,8%)	11 (15,3%)	16 (22,2%)	0,28
Амилоидоз, n (%)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1

Таблица 6. Клинические и лабораторные проявления в дебюте заболеваний, ассоциированных с аутовоспалением, и системного артрита (продолжение).

Лабораторные показатели	Общее число пациентов (n=144)	1-ая группа (n=72) АВЗ	2-ая группа (n=72) сЮА	p-value
Эритроциты, млн/мл, Me (IQR) [min;max], N=4-5,2	3,83 (3,4;4,0) [2,1;5,11]	3,87 (3,5;4,1) [2,4;5,09]	3,7 (3,31;3,9) [2,1;5,11]	0,41
Гемоглобин, г/л, Me (IQR) [min;max], N=115-145	99,3 (91;104) [52;134]	100 (91;106) [62;134]	97 (90;102) [52;116]	**0,03***
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (IQR) [min;max], N=4,5-11,5	18,7 (13,4;23,7) [1,5;66]	16,7 (12,1;21,9) [2,7;56,2]	19,7 (15,8;24,9) [1,5;66]	**0,005***
Нейтрофилы, тыс/мкл, Me (IQR) [min;max], N=1,1-9,9	14 (9,5;17,6) [0,32;59]	12 (8,7;15,7) [0,45;51]	15,1 (12,1;19,2) [0,32;59]	**0,006***
Тромбоциты, тыс/мкл, Me (IQR) [min;max], N=150-450	482 (70;617) [40;988]	454 (357;542) [40;797]	532 (408;672) [50;988]	**0,04***
СОЭ, мм/ч, Me (IQR) [min;max], N=0-20	51 (35;60) [21;130]	46 (32;56) [21;130]	55 (42;75) [22;110]	**0,05***
СРБ, мг/л, Me (IQR) [min;max], N<5	73 (40,8;113,6) [4,39;338]	64,8 (36,1;90) [5;338]	85,4 (54,2;139) [4,39;288]	**0,001***
АЛТ, Ед/л, Me (IQR) [min;max], N<40	3,83 (3,4;4,0) [2,1;5,11]	3,87 (3,5;4,1) [2,4;5,09]	3,7 (3,31;3,9) [2,1;5,11]	0,54
АСТ, Ед/л, Me (IQR) [min;max], N<42	24 (20;35) [10;302]	23 (19;32) [10;277]	25 (20;38) [10;302]	0,55
ЛДГ, Ед/л, Me (IQR) [min;max], N=91-295	219,5 (190;292) [103;1660]	228 (210;263) [105;1660]	240 (206;294) [103;1450]	0,09
Ферритин, нг/мл, Me (IQR) [min;max], N=12 – 84	85,7 (56,4;509) [29,4;19000]	82,5 (52;575) [29,4;13220]	114,3 (64,4;648,3) [36,7;19000]	**0,05***

Таблица 7. Клинические и лабораторные проявления в дебюте заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления.

Показатель		В дебюте заболевания (n=72)			
		Подруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)	**Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)**	**Подгруппа 1В Пациенты с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ (n=26)**	**p-value**
Лихорадка, n (%)		32 (97%)	13 (100%)	26 (100%)	1
Характеристика лихорадки, n (%)	Субфебрильная (37,1 -38,0℃)	5 (15,2%)	1 (7,7%)	1 (3,8%)	0,33
	Фебрильная (38,1 -39,0℃)	25 (75,8%)	12 (92,3%)	22 (84,7%)	0,38
	Пиретическая (39,1 – 40℃)	2 (6,1%)	-	3 (11,5%)	0,64
Количество приступов, n (%)	1 раз за месяц	1 (3%)	2 (15,3%)	1 (3,8%)	0,23
	2 раза в месяц	4 (12,1%)	7 (53,9%)	10 (38,5%)	**0,009***
	3 раза в месяц	4 (12,1%)	4 (30,8%)	13 (50%)	**0,007***
	> 4 раз в месяц	7 (21,2%)	-	2 (7,7%)	0,27
	Непрерывная лихорадка	16 (48,5%)	-	-	**0,001***
Длительность лихорадки, n (%)	1-3 дня	1 (3%)	7 (53,9%)	4 (15,4%)	**0,001***
	5-6 дней	15 (45,5%)	4 (30,8%)	17 (65,4%)	0,09
	>7 дней	16 (48,5%)	2 (15,4%)	5 (19,2%)	**0,02***
Сыпь, n (%)		22 (66,7%)	12 (92,3%)	26 (100%)	**0,002***
Характеристика сыпи, n (%)	Пятнисто-папулезная	10 (30,3%)	6 (46,1%)	14 (53,8%)	0,17
	Мелкопятнистая	7 (21,2%)	1 (7,7%)	2 (7,7%)	0,25
	Крупнопятнистая	4 (12,1%)	1 (7,7%)	2 (7,7%)	0,81
	Уртикарная	-	3 (23%)	3 (11,5%)	**0,03***
	Эритематозная	-	-	4 (15,3%)	**0,02***
	Смешанная (пятнисто-папулезная+ уртикарная)	-	1 (7,7%)	1 (3,8%)	1
	Везикулезная	1 (3%)	-	-	1
Суставной синдром, n (%)		26 (78,8%)	13 (100%)	24 (92,3%)	0,09
Характеристика суставного синдрома, n (%)	Олигоартрит	18 (54,5%)	6 (46,1%)	9 (34,6%)	0,31
	Полиартрит	8 (24,2%)	7 (53,9%)	11 (42,3%)	0,12
	Артралгии	-	-	4 (15,3%)	**0,02***

Таблица 7. Клинические и лабораторные проявления в дебюте заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления (продолжение).

Показатель		В дебюте заболевания (n=72)			
		Подруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)	**Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)**	**Подгруппа 1В Пациенты с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ (n=26)**	**p-value**
Гепатомегалия, n (%)		21 (63,6%)	11 (84,6%)	17 (65,4%)	0,36
Лимфаденопатия, n (%)		17 (51,5%)	8 (61,5%)	18 (69,2%)	0,38
Спленомегалия, n (%)		14 (42,4%)	9 (69,2%)	12 (46,1%)	0,24
Поражение нервной системы, n (%)		18 (54,5%)	8 (61,5%)	12 (46,1%)	0,63
Характеристика неврологической симптоматики, n (%)	Головная боль	14 (42,4%)	2 (15,3%)	3 (11,5%)	**0,02***
	Отставание в психо-речевом развитии	2 (6,1%)	-	6 (23%)	0,91
	Гидроцефалия	1 (3%)	-	1 (3,8%)	1
	Асептический менингит	1 (3%)	-	-	1
	Сочетание гидроцефалии и отставания в психо-речевом развитии	-	1 (7,7%)	1 (3,8%)	1
	Сочетание головной боли и отставания в психо-речевом развитии	-	1 (7,7%)	1 (3,8%)	1
	Сочетание гидроцефалии, асептического менингита и отставания в психо-речевом развитии	-	1 (7,7%)	-	1
	Сочетание головной боли и гидроцефалии	-	1 (7,7%)	-	1

Таблица 7. Клинические и лабораторные проявления в дебюте заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления (продолжение).

Показатель		В дебюте заболевания (n=72)			
		Подгруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)	**Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)**	**Подгруппа 1В Пациенты с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ (n=26)**	**p-value**
Характеристика неврологической симптоматики, n (%)	Сочетание асептического менингита и отставания в психо-речевом развитии	-	1 (7,7%)	-	1
	Сочетание головной боли, гидроцефалии и отставания в психо-речевом развитии	-	1 (7,7%)	-	1
Тугоухость, n (%)		1 (3%)	2 (15,3%)	1 (3,8%)	0,23
Миалгия, n (%)		14 (42,4%)	6 (46,1%)	8 (30,8%)	0,1
Перикардит, n (%)		5 (15,1%)	5 (38,5%)	9 (34,7%)	0,13
Плеврит, n (%)		2 (6%)	2 (15,3%)	5 (19,2%)	0,29
Асцит, n (%)		-	-	2 (7,7%)	0,49
Боли в животе, n (%)		6 (18,1%)	-	3 (11,5%)	0,24
Боли в грудной клетке, n (%)		4 (12,1%)	2 (15,3%)	3 (11,5%)	1
Аппендэктомия в анамнезе, n (%)		2 (6%)	-	-	0,49
Поражение глаз, n (%)		5 (15,1%)	2 (15,3%)	3 (11,5%)	0,91
Характеристика поражения глаз, n (%)	Односторонний увеит	1 (3%)	-	-	1
	Двусторонний увеит	3 (9,1%)	1 (7,7%)	-	0,24
	Конъюнктивит	-	1 (7,7%)	2 (7,7%)	1
	Ангиопатия сетчатки	1 (3%)	-	-	1
	Врожденная катаракта	-	-	1 (3,8%)	1
Периорбитальный отек, n (%)		3 (9,1%)	-	-	0,54
Афтозный стоматит, n (%)		2 (6,1%)	1 (7,7%)	-	1
Клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта, n (%)		9 (27,2%)	3 (23%)	7 (26,9%)	0,87

Таблица 7. Клинические и лабораторные проявления в дебюте заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления (продолжение).

Показатель		**В дебюте заболевания (n=72)**			
		Подруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)	**Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)**	**Подгруппа 1В Пациенты с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ (n=26)**	**p-value**
Клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта, n (%)	Жидкий стул	4 (12,1%)	3 (23%)	2 (7,7%)	1
	Жидкий стул с примесью крови	2 (6,1%)	-	-	0,49
	Рвота	2 (6,1%)	-	3 (11,5%)	0,65
	Рвота в сочетании с жидким стулом	1 (3%)	-	2 (7,7%)	1
Изменения по данным эндоскопического исследования ЖКТ, n (%)		12 (36,4%)	-	-	**0,001***
Изменения по данным эндоскопического исследования ЖКТ, n (%)	Гастрит	9 (27,2%)	-	-	**0,003***
	Гастрит + Бульбит	1 (3%)	-	-	1
	Бульбит + дуоденит	1 (3%)	-	-	1
	Дуоденит	1 (3%)	-	-	1
Вторичный ГФС, n (%)		1 (3%)	3 (23%)	7 (27%)	**0,03***
Амилоидоз, n (%)		-	-	-	-
Лабораторные показатели		**Подруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)**	**Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)**	**Подгруппа 1В Пациенты с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ (n=26)**	**p-value**
Эритроциты, млн/мл, Me (IQR) [min;max], N=4-5,2		3,99 (3,84;4,23) [3,02;5,09]	3,98 (3,43;4,08) [2,4;4,7]	3,76 (3,14;3,82) [2,5;3,9]	0,51
Гемоглобин, г/л, Me (IQR) [min;max], N=115-145		101 (95;106) [72;134]	103 (90,5;106) [62;118]	98 (88,2;106,5) [65;121]	0,06
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (IQR) [min;max], N=4,5-11,5		12,6 (11,2;18,76) [4,3;48]	19 (12,8;25,1) [7,62;56,2]	18,7 (12,4;21,85) [2,7;55]	0,71
Нейтрофилы, тыс/мкл, Me (IQR) [min;max], N=1,1-9,9		9,08 (6,72;14,56) [2,07;40]	13,6 (9,8;16,8) [5,4;50,42]	13,4 (9,7;15,8) [0,45;51]	0,45

Таблица 7. Клинические и лабораторные проявления в дебюте заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления (продолжение).

Лабораторные показатели	В дебюте заболевания (n=72)			
	Подруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)	**Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)**	**Подгруппа 1В Пациенты с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ (n=26)**	**p-value**
Тромбоциты, тыс/мкл, Me (IQR) [min;max], N=150-450	415 (334;456) [110;678]	498 (358;605) [119;720]	449 (380; 567) [40;797]	0,13
СОЭ, мм/ч, Me (IQR) [min;max], N=0-20	45 (35;60) [21;100]	40 (29;51) [28;130]	53 (32;58,2) [22;93]	0,84
СРБ, мг/л, Me (IQR) [min;max], N<5	47,5 (26,7;68) [8,75;114]	70 (34;96) [5;338]	76,8 (47,5;104,7) [12,6;158]	**0,04*#**
АЛТ, Ед/л, Me (IQR) [min;max], N<40	23 (20;30) [8;98]	17 (9,5;29,5) [10;336]	20 (11,5;32) [8;220]	0,06
АСТ, Ед/л, Me (IQR) [min;max], N<42	26 (20;35) [10;60]	26,6 (22,5;35) [16;155]	22 (14,5;29) [12;277]	0,09
ЛДГ, Ед/л, Me (IQR) [min;max], N=91-295	228 (167;284) [105;925]	187 (172;200) [164;1660]	217 (198,8;306) [142;1270]	0,46
Ферритин, нг/мл, Me (IQR) [min;max], N=12 – 84	102,3 (67,6;227,4) [32;726]	57,1 (42,3;405) [33,7;3550]	90,6 (50,5;788) [29,4;13220]	0,8

Примечание: * – статистически значимые различия между группами.

Активность заболевания и функциональный статус

Показатели активности и функциональный статус пациентов в дебюте заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах аутовоспаления, и сЮА представлены в табл. 8 и 9. Активность болезни, по мнению врача (ВАШ), в дебюте заболевания соответствовала высокой степени и составила 63 (56;76) балла – в первой группе (50 (40;60) баллов – у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 76 (70,5;86) – в гене *NLRP3,* 74 (70;80,5) – в других генах аутовоспаления, p=0,001) и 72 (67;80) балла – во второй группе; родитель/пациент оценивали состояние здоровья как плохое, балл ВАШ составил 72 (67;80) – в первой группе (62 (55;70) – у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 80 (72;91) – в гене *NLRP3,* 81 (74;88) – в других генах аутовоспаления, p=0,001)) и 77 (69;85) – во второй группе.

Таблица 8. Показатели активности и функциональный статус пациентов в дебюте заболеваний, ассоциированных с аутовоспалением, и системного артрита.

Показатели активности заболевания	**Общее число пациентов (n=144)**	**1-ая группа (n=72) АВЗ**	**2-ая группа (n=72) сЮА**	**p-value**
ВАШ врача, 0-100 мм, Me (25%; 75%) [min;max]	69 (69;78,5) [22;95]	63 (56;76) [22;95]	72(67;80) [38;90]	0,09
ВАШ пациента/законного представителя, 0-100 мм, Me (25%; 75%) [min;max]	74 (66;84) [30;95]	72 (67;80) [30;90]	77 (69;85) [40;95]	0,35
CHAQ (0-3), Me (25%; 75%) [min;max]	0,5 (0,25;0,75) [0;1,75]	0,5 (0,375;0,87) [0;1,75]	0,5 (0,125;0,75) [0;1,5]	0,98
JADAS71, Me (25%; 75%) [min;max]	19,5 (16,7;23) [8,5;39]	19,3 (16;22) [8,5;26]	21,2 (17,8;25) [9;39]	0,07

Примечание: * – статистически значимые различия между группами.

Таблица 9. Показатели активности и функциональный статус пациентов в дебюте заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления.

Показатели активности заболевания	**Подруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)**	**Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)**	**Подгруппа 1В Пациенты с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ (n=26)**	**p-value**
ВАШ врача, 0-100 мм, Me (25%; 75%) [min;max]	50 (40;60) [22;70]	76 (70,5;86) [60;90]	74 (70;80,5) [65;90]	0,001*#&
ВАШ пациента/законного представителя, 0-100 мм, Me (25%; 75%) [min;max]	62 (55;70) [30;80]	80 (72;91) [70;95]	81 (74;88) [70;95]	0,001*#&
CHAQ (0-3), Me (25%; 75%) [min;max]	0,5 (0,125;0,7) [0;1,5]	0,5 (0,25;0,87) [0,125;1,7]	0,5 (0,375;0,75) [0,125;1,5]	0,93
JADAS71, Me (25%; 75%) [min;max]	17 (13,4;20,5) [8,5;23]	24 (20,5;32) [9;24,5]	22 (18,5;24) [10;26]	0,46

Примечание: * – статистически значимые различия между группами.
– p < 0,05 для попарного сравнения между показателями пациентов с вариантами в гене TNFRSF1A и в других генах, ассоциированных с АВЗ
& – p < 0,05 для попарного сравнения между показателями пациентов с вариантами в гене TNFRSF1A и в гене NLRP3

Индекс CHAQ соответствовал умеренной функциональной недостаточности и составил 0,5 (0,375;0,875) и 0,5 (0,125;0,75) балла в первой и второй группе, соответственно, и достоверно не отличался (p=0,98). Индекс

активности болезни JADAS71 в дебюте заболевания составил 19,3 (16;22) балла (17 (13,4;20,5) – у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 24 (20,5;32) – в гене *NLRP3,* 22 (18,5;24) – в других генах аутовоспаления, p=0,46) и 21,2 (17,8;25) балла – в 1-ой и 2-ой группе, соответственно, и достоверно не отличался, p=0,07 (табл. 8, 9).

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

Лекарственная терапия, проводимая после дебюта заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах, аутовоспаления, и сЮА до установления диагноза ювенильного артрита у пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 10 и 11.

Нестероидные противовоспалительные препараты (далее – НПВП) применялись у 143/144 (99,3%) пациентов общей когорты: у 81/144 (56,3%) – нимесулид, у 48/144 (33,3%) – ибупрофен, у 14/144 (9,7%) – диклофенак. Медиана длительности терапии НПВП составила 8 (4;11) недель в общей когорте: 11 (6;14) и 4,5 (2;7) недели – у пациентов первой и второй группы, соответственно (табл. 10).

Антибактериальная терапия проводилась у 113/144 (78,5%) пациентов общей когорты: 58/72 (80,6%) и 55/72 (76,4%) первой и второй группы, соответственно. Медиана длительности антибактериальной терапии в общей когорте составила 4 (2;6) недели: 4,5 (2,5;7) и 3,5 (2;5,5) недели – в первой и второй группе, соответственно (табл. 10).

Глюкокортикоиды перорально в средней дозе 1,1 мг/кг/сутки получали 53/144 (36,8%) пациентов общей когорты: 27/72 (37,5%) первой группы – в средней дозе 1±0,3 мг/кг/сут., 26/72 (36,1%) – второй группы в средней дозе 1,2±0,45 мг/кг/сут. (табл. 10, 11).

ГК перорально в дозе 1 мг/кг/сутки применялись у 10/33 (30,3%) пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 3/13 (23%) – в гене *NLRP3,* 14/26 (54%) пациентов – с вариантами в других генах аутовоспаления. Медиана

длительности терапии пероральными ГК в общей когорте составила 5 (3;7,5) нед.: 6,5 (3,5;9) и 4 (2;6,5) нед. – в первой и второй группе, соответственно. В группе пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* – 6 (4;8) нед., в гене *NLRP3* – 5 (3;7), в других генах аутовоспаления – 8 (4;12) нед. (табл. 10, 11).

Глюкокортикоиды внутривенно применялись у 83/144 (57,6%) пациентов общей когорты, из них у 42/72 (58,3%) и 41/72 (56,9%) – первой и второй группы, соответственно; у 56/83 (67,5%) – метилпреднизолон, у 27/83 (32,5%) – дексаметазон. ГК внутривенно – у 13/33 (39,3%) пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 6/13 (46,1%*)* – в гене *NLRP3,* 23/26 (88,5%) пациентов – с вариантами других генах аутовоспаления (табл. 10, 11).

Метилпреднизолон внутривенно в средней дозе 7,2 и 12,5 мг/кг назначался 31/72 (43,1%) и 25/72 (34,7%) пациентов первой и второй группы, соответственно; в первой группе – 10/33 (30,3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 3/13 (23%) – в гене *NLRP3,* 18/26 (69,2%) пациентов – с вариантами в других генах аутовоспаления (табл. 10,11).

Дексаметазон внутривенно в средней дозе 13 и 14,5 мг/м^2/сутки назначался 11/72 (15,3%) и 16/72 (22,2%) пациентов первой и второй группы, соответственно; в первой группе – 3/33 (9,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 3/13 (23%) – в гене *NLRP3,* 5/26 (19,2%) – других генах аутовоспаления (табл. 10,11).

Медиана длительности терапии метилпреднизолоном и дексаметазоном в общей когорте составила 3 (2;5) и 10 (4,5;16) дней: в первой группе – 3 (2;5) и 8 (4;13) дней, во второй – 3 (2;5) и 12 (5;19) дней (табл. 10,11).

Таблица 10. Лекарственная терапия, проводимая после дебюта заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах аутовоспаления, и сЮА до установления диагноза ювенильного артрита, (n = 144).

Предшествующая терапия		Общая когорта (n=144)				1-ая группа (n=72) АВЗ				2-ая группа (n=72) сЮА			
		Общее число пациентов n=144, %		Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от дебюта до установления диагноза ЮА, Me (IQR)	Общее число пациентов n=72, %		Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от дебюта до установления диагноза ЮА, Me (IQR)	Общее число пациентов n=72, %		Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от дебюта до установления диагноза ЮА, Me (IQR)
НПВП	Нимесулид (мг/кг)	143 (99,3%)	81 (56,3%)	4,3±0,4	8 (4;11) Недель	71 (98,6%)	37 (51,4%)	4±0,5	11 (6;14) недель	72 (100%)	44 (61,1%)	4,5±0,4	4,5 (2;7) недель
	Ибупрофен (мг/кг)		48 (33,3%)	10±0,5			29 (40,3%)	10±0,5			19 (26,4%)	10±0,6	
	Диклофенак (мг/кг)		14 (9,7%)	2,3±0,2			5 (6,9%)	2±0			9 (12,5%)	2,5±0,4	
Противомикробная терапия		113 (78,5%)		-	4 (2;6)* нед.	58 (80,6%)		-	4,5 (2,5;7)* нед.	55 (76,4%)		-	3,5 (2;5,5)* нед.
ГК внутривенные (метилпреднизолон) (мг/кг)		56 (38,9%)		10±2,4	3 (2;5) дней	31 (43,1%)		7,2±2,5	3 (2;5) дней	25 (34,7%)		12,5±2,3	3 (2;5) дней
ГК внутривенные (дексаметазон) (мг/м^2)		27 (18,8%)		14±4	10 (4,5;16) дней	11 (15,3%)		13±4,2	8 (4;13) дней	16 (22,2%)		14,5±3,8	12 (5;19) дней
ГК внутримышечные (преднизолон) (мг/кг)		7 (4,9%)		1,6±0,8	3 (1;3) дней	5 (6,9%)		1,6±0,8	3 дня	2 (2,8%)		1,7	2 дня
Внутрисуставно ГКС (бетаметазон)		10 (6,9%)		-	-	4 (5,6%)		-	-	6 (8,3%)		-	-
ГК перорально (мг/кг)		53 (36,8%)		1,1±0,4	5 (3;7,5)* недель	27 (37,5%)		1±0,3	6,5 (3,5;9)* недель	26 (36,1%)		1,2±0,45	4 (2;6,5)* недель
ВВИГ (мг/кг/курс)		33 (22,9%)		1400±300	1-2 дней	22 (30,6%)		1400±300	1-2 дней	11 (15,3%)		1300±300	1-2 дней
Азатиоприн (мг/кг)		2 (1,4%)		2±0	18 недель	2 (2,8%)		2±0	18 недель	-		-	-
Месалазин (мг/кг)		2 (1,4%)		50±0	26 недель	2 (2,8%)		50±0	26 недель	-		-	-

Примечание: * – суммарная длительность всех назначений, ЮА – ювенильный артрит, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГК – глюкокортикоиды, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин.

Таблица 11. Характеристика противоревматической терапии у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления в период от дебюта заболеваний до установления диагноза ювенильного артрита (n = 72).

Предшествующая терапия		Подруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)				Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)				Подгруппа 1В Пациенты с вариантами в других генах, ассоциированных с аутовоспалением (n=26)			
		Общее число пациентов n=33, %		Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от дебюта до установления диагноза ЮА, Me (IQR)	Общее число пациентов n=13, %		Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от дебюта до установления диагноза ЮА, Me (IQR)	Общее число пациентов n=26, %		Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от дебюта до установления диагноза ЮА, Me (IQR)
НПВП	Нимесулид (мг/кг)	33 (100%)	19 (57,6%)	4±0,4	6 (4;8) недель	12 (92,3%)	5 (38,5%)	4±0,7	12 (6;14) недель	26 (100%)	13 (50%)	4,5±0,5	16 (8;20) недель
	Ибупрофен (мг/кг)		12 (36,3%)	10±0,8			7 (53,9%)	10±0,3			10 (38,5%)	10±0,4	
	Диклофенак (мг/кг)		2 (6,1%)	2±0			-	-			3 (11,5%)	2±0	
Противомикробная терапия		25 (75,8%)		-	5 (3;7)* недель	9 (69,2%)		-	3 (1;5)* недель	24 (92,3%)		-	6 (3;9)* недель
ГК внутривенные (метилпреднизолон) (мг/кг)		10 (30,3%)		8,7±2,6	3 (2-5) дней	3 (23%)		8±2	3 (2;5) дней	18 (69,2%)		9±2,7	5 (3;7) дней
ГК внутривенные (дексаметазон) мг/м^2		3 (9,1%)		12±3	5 (3-15) дней	3 (23%)		14±5,2	8 (5-11) дней	5 (19,2%)		13±4,4	10 (6;14) дней
ГК внутримышечные (преднизолон) (мг/кг)		2 (6,1%)		1,5±1,4	2 дня	1 (7,7%)		1,7	3 дня	2 (7,7%)		1,7±0,3	3 дня
Внутрисуставно ГК (бетаметазон)		2 (6,1%)		-	-	1 (7,7%)		-	-	1 (3,8%)		-	-
ГК перорально (мг/кг)		10 (30,3%)		0,8±0,2	6 (4;8)* недель	3 (23%)		1,1±0,3	5 (3;7)* недель	14 (54%)		1,2±0,5	8 (4;12)* недель
ВВИГ (мг/кг/курс)		7 (21,2%)		1200±400	1-2 дней	4 (30,8%)		1400±300	1-2 дней	11 (42,3%)		1500±300	1-2 дней
Азатиоприн (мг/кг)		2 (6,1%)		2±0	18 недель	-		-	-	-		-	-
Месалазин (мг/кг)		2 (6,1%)		50±0	26 недель	-		-	-	-		-	-

Примечание: * – суммарная длительность всех назначений, ЮА – ювенильный артрит, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГК – глюкокортикоиды, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин.

Глюкокортикоиды внутримышечно вводились 7/144 (4,9%) пациентов общей когорты в средней дозе 1,6 мг/кг/сутки: 5/72 (6,9%) пациентов – первой группы, 2/72 (2,8%) – второй; внутрисуставно – 10/144 (6,9%) пациентов общей когорты: 4/72 (5,6%) и 6/72 (8,3%) пациентов первой и второй группы, соответственно (табл. 10).

Иммуноглобулин человека нормальный применялся у 33/144 (22,9%) пациентов общей когорты: в средней дозе 1400±300 и 1300±300 мг/кг/курс – у 22/72 (30,6%) и 11/72 (15,3%) пациентов первой и второй группы, соответственно; в первой группе – у 7/33 (21,2%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 4/13 (30,8%) – в гене *NLRP3,* 11/26 (42,3%) пациентов – в других генах аутовоспаления (табл. 10,11).

Азатиоприн в дозе 2 мг/кг/сутки и месалазин в дозе 50 мг/кг/сутки получали по 2/72 (2,8%) пациентов первой группы, все с вариантами в гене *TNFRSF1A.* Средняя длительность терапии составила 18 и 26 нед., соответственно (табл. 10, 11).

3.4. Демографическая характеристика пациентов с вариантами в генах, ассоциированных с аутовоспалением, и системным артритом на момент установления диагноза ЮА

Демографическая характеристика пациентов, с вариантами в генах, ассоциированных с аутовоспалением, и сЮА на момент установления диагноза ЮА представлена в табл. 12 и 13.

Медиана возраста на момент установления диагноза ЮА у пациентов общей когорты составила 4,54 (2;7,7) г.: 5,36 (2,1;9,1) г. – в первой группе (6,11 (3,35;9,8) г. – у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 3,78 (1,65;6,13) г. – в гене *NLRP3,* 3,73 (2,1;8,62) г. – в других генах аутовоспаления) и 3,95 (2;7,1) г. – второй группе, p=0,97 (рис.4).

Таблица 12. Демографическая характеристика пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах аутовоспаления и системного артрита на момент установления диагноза ЮА.

Показатель	В дебюте заболевания						
	Общее число пациентов (n=144)	1-ая группа (n=72) АВЗ				2-ая группа (n=72) сЮА	p-value[#]
		Подгруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)	Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)	Подгруппа 1В Пациенты с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ (n=26)	Всего (n=72) АВЗ		
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 установления диагноза ЮА, годы, Me (25%; 75%) [min;max]	4,54 (2;7,7) [0,26;17,9]	6,11 (3,35;9) [0,63;15,7]	3,78 (1,65;6,13) [1,1;13,6]	3,73 (2,1;8,62) [1,4;17]	5,36 (2,1;9,1) [0,63;17]	3,95 (2;7,1) [0,26;17,9]	**0,02* (0,03* для попарного сравнения между сЮА и пациентами с вариантами в гене *TNFRSF1A* 0,6 для сЮА и пациентов с вариантами в гене *NLRP3;* 0,16 для сЮА и пациентов с вариантами в др. генах)**
Длительность периода между дебютом заболевания и установлением диагноза ЮА, годы, Me (25%; 75%) [min;max]	0,25 (0,12;0,71) [0,02;10,3]	0,33 (0,15;0,75) [0,04;3,65]	0,45 (0,11;1,3) [0,02;10,3]	0,48 (0,16;1,56) [0,05;4,5]	0,4 (0,14;1,12) [0,02;10,3]	0,18 (0,1;0,36) [0,04;6,3]	**0,37**

Таблица 12. Демографическая характеристика пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах, аутовоспаления и системного артрита на момент установления диагноза ЮА (продолжение).

Показатель	В дебюте заболевания						
	Общее число пациентов (n=144)	1-ая группа (n=72) АВЗ				2-ая группа (n=72) сЮА	p-value[#]
		Подруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)	Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)	Подгруппа 1В Пациенты с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ (n=26)	Всего (n=72) АВЗ		
Отягощенная наследственность по периодическим лихорадочным синдромам, n (%)	**6 (4,2%)**	**1 (3%)**	**3 (23%)**	**2 (7,7%)**	**6 (8,3%)**	**0 (0%)**	**0,002* (0,003* для попарного сравнения между сЮА и пациентами с вариантами в гене *NLRP3;* 0,3 для сЮА и пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*; 0,06 для сЮА и пациентов с вариантами в др. генах)**

Примечание: * – статистически значимые различия между группами, [#] – сравнение достоверности различий по горизонтали в зависимости от варианта АВЗ.

Таблица 13. Демографическая характеристика пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах, ассоциированных с аутовоспалением, на момент установления диагноза ЮА.

Показатель	В дебюте заболевания (n=72)				
	Общее число пациентов (n=72)	**Подруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)**	**Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)**	**Подгруппа 1В Пациенты с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ (n=26)**	**p-value[#]**
Мальчики, n (%) **Девочки, n (%)**	30 (41,7%) 42 (58,3%)	12 (36,4%) 21 (63,6%)	9 (69%) 4 (31%)	9 (35%) 17 (65%)	0,17
Возраст на момент установления диагноза ЮА, годы, Me (25%; 75%) [min;max]	5,36 (2,1;9,1) [0,63;17]	6,11 (3,35;9,8) [0,63;15,7]	3,78 (1,65;6,13) [1,1;13,6]	3,73 (2,1;8,62) [1,4;17]	0,004* (0,000* для попарного сравнения между пациентами с вариантами в гене *TNFRSF1A* и с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ 0,38 для пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* и с вариантами в гене *NLRP3*; 0,11 для пациентов с вариантами в гене *NLRP3* и в др. генах)
Длительность периода между дебютом заболевания и установлением диагноза ЮА, годы, Me (25%; 75%) [min;max]	0,4 (0,14;1,12) [0,02;10,3]	0,33 (0,15;0,75) [0,04;3,65]	0,45 (0,11;1,3) [0,02;10,3]	0,48 (0,16;1,23) [0,05;4,5]	0,24
Отягощенная наследственность по периодическим лихорадочным синдромам, n (%)	6 (8,3%)	1 (3%)	3 (23%)	2 (7,7%)	0,08

Примечание: * – статистически значимые различия между группами, [#] – сравнение достоверности различий по горизонтали в зависимости от варианта АВЗ.

На момент установления первоначального диагноза пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* были достоверно старше пациентов с сЮА (6,11 (3,35;9) г. против 3,95 (2;7,1) г., p=0,03) и носителей вариантов в других генах аутовоспаления (6,11 (3,35;9,8) г. против 3,73 (2,1;8,62) г., p=0,000) (табл. 12, рис.5). Достоверной разницы в сравнении с носителями вариантов в гене *NLRP3*, а также между подгруппами 1Б и 1В не выявлено (p=0,38 и p=0,11) (табл. 13, рис.5).

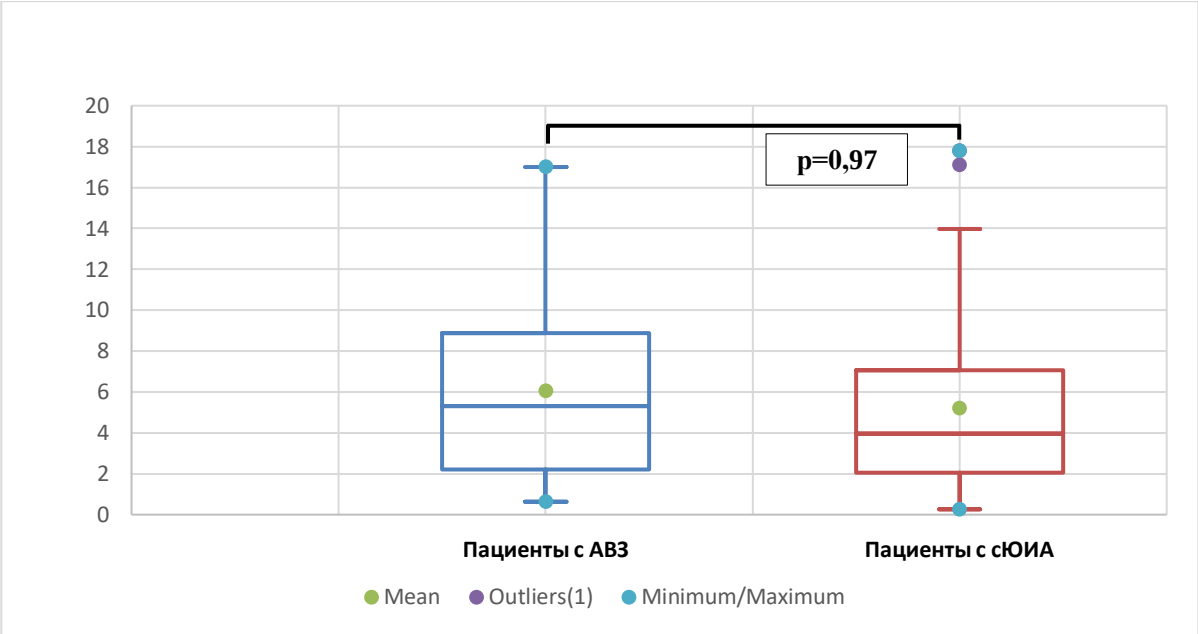


Рисунок 4. Возраст пациентов с вариантами в генах, ассоциированных с аутовоспалением, и системным артритом на момент установления диагноза ЮА.

Медиана длительности периода между дебютом заболевания и установлением диагноза ювенильного артрита в общей когорте составила 0,25 (0,12;0,71) г.: 0,4 (0,14;1,12) г. – в первой группе (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 второй группе, p=0,37 (табл.12).

Отягощенная наследственность по периодическим лихорадочным синдромам выявлена у 6/72 (8,3%) пациентов первой группы (у 1/33 (3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 3/13 (23%) – в гене *NLRP3*, 2/26 (7,7%)) – других генах аутовоспаления) (табл.12).

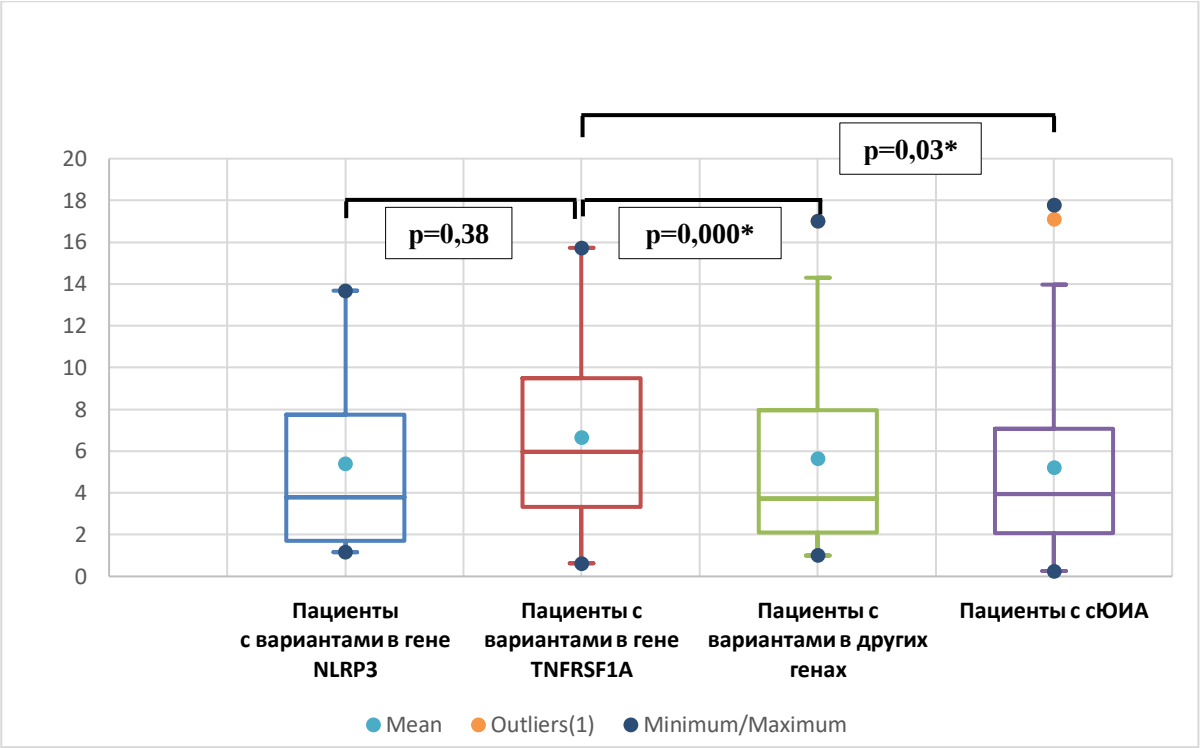


Рисунок 5. Возраст пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах аутовоспаления и системного артрита на момент установления диагноза ЮА.

3.5. Клинические и лабораторные проявления заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах аутовоспаления, и системного артрита на момент установления диагноза ЮА.

Клинические и лабораторные проявления заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3*, в других генах аутовоспаления, и системного артрита на момент установления диагноза ЮА представлены в табл. 14 и 15.

Клинические проявления

Лихорадка наблюдалась у 93% пациентов общей когорты (у достоверно меньшего процента пациентов, по сравнению с дебютом заболевания (99%), p=0,001): у 97,2% (70/72) – первой группы (33/33 (100%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 11/13 (84,6%) – в гене *NLRP3*, 26/26 (100%) – с вариантами в других генах аутовоспаления; достоверно реже у пациентов с вариантами в гене *NLRP3*, p=0,01) и 88,9% – второй группы, (p=0,06). Лихорадка носила субфебрильный характер – у 4/72 (5,6%) пациентов первой группы (1/33 (3%) –с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 2/13 (15,3%) – в гене *NLRP3*, 1/26 (3,8%) – в других генах

аутовоспаления, p=0,23) и 5/72 (6,9%) пациентов второй группы, фебрильный – у 60/72 (83,3%) пациентов первой группы (28/33 (84,8%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 8/13 (61,5%) – в гене *NLRP3*, 24/26 (92,3%) – в других генах аутовоспаления; достоверно реже у пациентов с вариантами в гене *NLRP3*, p=0,05) и 52/72 (72,2%) пациентов второй группы, p=0,16; пиретическая лихорадка зарегистрирована – у 6/72 (8,3%) пациентов (4/33 (12,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 1/13 (7,7%) – в гене *NLRP3*, 1/26 (3,8%) – с вариантами в других генах аутовоспаления, p=0,51) и 7/72 (9,7%) пациентов второй группы, p=1 (табл. 14 и 15).

Непрерывная лихорадка наблюдалась у 3/72 (4,2%) пациентов первой группы (все с вариантами в гене *TNFRSF1A*, p=0,16), эпизодическая – у 67/72 (93%): 1 эпизод в течение 1 мес. – у 2/72 (2,8%) пациентов (все с вариантами в гене *NLRP3*, p=0,01), 2 эпизода – у 17/72 (23,6%) (у 2/33 (6,1%) – в гене *TNFRSF1A*, у 4/13 (30,8%) – в гене *NLRP3*, у 11/26 (42,3%) – в других генах аутовоспаления (достоверно реже у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*, p=0,004), 3 эпизода – у 41/72 (56,9%) пациентов (у 23/33 (69,7%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 4/13 (30,8%) – в гене *NLRP3*, у 14/26 (53,8%) – в других генах аутовоспаления); достоверно реже у пациентов с вариантами в гене *NLRP3* по сравнению с пациентами с вариантами в гене *TNFRSF1A* (p=0,05), 4 эпизода и более – у 7/72 (9,7%) пациентов (у 5/33 (15,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 1/13 (7,7%) – в гене *NLRP3*, у 1/26 (3,8%) – в других генах аутовоспаления, p=0,33) (табл. 14, 15).

У пациентов с сЮА наблюдалась только непрерывная лихорадка, p=0,000 (табл. 14 и 15).

Лихорадка длительностью 1-3 дня зарегистрирована у 7/72 (9,7%) пациентов первой группы (ни у одного – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 5/13 (38,5%) – в гене *NLRP3*, у 2/26 (7,7%) – в других генах аутовоспаления; достоверно чаще у пациентов с вариантами в гене *NLRP3*, p=0,001); 5-6 дней – у 44/72 (61,1%) пациентов (у 18/33 (54,5%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 5/13 (38,5%) – в гене *NLRP3*, у 21/26 (80,8%) – в других генах аутовоспаления;

достоверно чаще у пациентов с вариантами в других генах, ассоциированных с аутовоспалением, p=0,02); более 7 дней – у 19/72 (26,4%) (у 15/33 (45,5%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 1/13 (7,7%) – в гене *NLRP3*, 3/26 (11,5%) – в других генах аутовоспаления; достоверно реже у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*, p=0,004) и у 64/72 (88,9%) пациентов второй группы.

У пациентов с сЮА лихорадка длительностью более 7 дней наблюдалась достоверно чаще, чем у пациентов с вариантами в других генах аутовоспаления (p=0,000) (табл. 14 и 15).

Непрерывная лихорадка у носителей вариантов генов, ассоциированных с аутовоспалением, регистрировалась достоверно реже, чем у пациентов с сЮА: у 3/72 (4,2%) против 64/72 (88,9%), соответственно, p=0,000 (табл. 13).

Сыпь на момент установления диагноза ЮА отмечалась у 119/144 (82,6%) пациентов общей когорты, достоверно реже, по сравнению с дебютом (130/144 (90,3%), p=0,000): у носителей вариантов в других генах аутовоспаления достоверно реже (у 54/72, 75%), чем у пациентов с сЮА (65/72, 90,3%), p=0,02. Мелкопятнистая сыпь наблюдалась у 7/72 (9,7%) пациентов первой группы (у 6/33 (18,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 1/26 (3,8%) – в других генах аутовоспаления, p=0,07), крупнопятнистая – у 4/33 (12,1%) с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 2/13 (15,3%) – в гене *NLRP3*, у 1/26 (3,8%) – в других генах аутовоспаления, p=0,42), уртикарная – у 2/13 (15,3%) с вариантами в гене *NLRP3*, у 2/26 (7,7%) – в других генах аутовоспаления (p=0,1), эритематозная – у 2/26 (7,7%) пациентов с вариантами в других генах аутовоспаления, (p=0,16), смешанная – у 2/13 (15,3%) с вариантами в гене *NLRP3*, у 3/26 (11,5%) – в других генах аутовоспаления (p=0,09), везикулезная – у 1/33 (3%) пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* (p=1). Пятнисто-папулезная сыпь зарегистрирована у 28/72 (38,9%) пациентов первой группы и у всех пациентов – второй (p=0,000) (табл.14 и 15).

Поражение суставов на момент установления диагноза ЮА наблюдалось у 112/144 (77,8%) пациентов общей когорты (в дебюте заболевания – у 111/144 (77%): достоверно чаще – у носителей вариантов в генах, ассоциированных с

аутовоспалением, чем у пациентов с диагнозом сЮА (62/72 (86,1%) против 50/72, (69,4%); p=0,02). Олигоартрит зарегистрирован у 33/72 (45,8%) пациентов первой группы (у 18/33 (54,5%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* у 5/13 (38,5%) – в гене *NLRP3, у* 10/26 (38,5%) – в других генах аутовоспаления, p=0,39) и у 28/72 (38,9%) пациентов второй группы; полиартрит – у 25/72 (34,7%) пациентов первой группы (у 9/33 (27,2%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 7/13 (53,9%) – в гене *NLRP3,* у 9/26 (34,7%) – в других генах аутовоспаления, p=0,23) и у 19/72 (26,4%) пациентов с сЮА; артралгии наблюдались у 4/72 (5,6%) пациентов с вариантами в других генах аутовоспаления (p=0,02) и 3/72 (4,2%) пациентов второй группы p=0,5, p=0,36 и p=1 (табл. 14 и 15).

Гепатомегалия у пациентов общей когорты выявлялась значимо чаще по сравнению с дебютом заболеваний (у 96/144 (66,7%) против 115/144 (79,8%), p=0,000): у 53/72 (73,6%) пациентов первой группы (у 23/33 (69,7%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* у 12/13 (92,3%) – в гене *NLRP3*, у 18/26 (69,2%) – в других генах аутовоспаления, p=0,24) и 62/72 (86,1%) пациентов второй группы (p=0,09). Лимфаденопатия – у 89/144 (61,8%) пациентов общей когорты (в дебюте – у 78/144 (54,2%), p=0,06): у 45/72 (62,5%) пациентов первой группы (у 18/33 (54,5%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* у 9/13 (69,2%) – в гене *NLRP3*, у 18/26 (69,2%) – в других генах аутовоспаления, p=0,44) и 44/72 (61,1%) пациентов с сЮА (p=0,18).

Спленомегалия выявлялась у 82/144 (56,9%) пациентов общей когорты (в дебюте – у 69/144 (48%), p=0,6): у 39/72 (54,2%) пациентов первой группы (у 16/33 (48,5%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* у 9/13 (69,2%) – в гене *NLRP3,* у 14/26 (53,8%) – в других генах аутовоспаления, p=0,44) и 43/72 (59,7%) пациентов с сЮА, p=0,61. По всем показателям группы достоверно не отличались (табл. 14 и 15).

Поражение нервной системы у пациентов общей когорты, наблюдалось значимо реже по сравнению с дебютом заболеваний (у 53/144 (36,8%) против 43/144 (29,8%), p=0,001): у детей с вариантами в генах, ассоциированных с аутовоспалением – достоверно чаще, чем у пациентов с сЮА (у 48,6% против

11,1%, p=0,000); головная боль зарегистрирована у 16/72 (22,2%) пациентов первой группы (у 11/33 (33,3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 1/13 (7,7%) – в гене *NLRP3*, у 4/26 (15,3%) – в других генах аутовоспаления, p=0,09) и 7/72 (9,7%) пациентов второй группы (p=0,04), отставание в психо-речевом развитии – у 8/72 (11,1%) – первой группы (у 2/33 (6,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 1/13 (7,7%) – в гене *NLRP3*, у 5/26 (19,2%) – в других генах аутовоспаления, p=0,25) и достоверно реже, чем в первой группе – у пациентов второй группы (у 1/72 (1,4%), p=0,02), гидроцефалия – у 1/72 (1,4%) пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* (p=1), асептический менингит – у 1/72 (1,4%) с вариантами в гене *NLRP3* (p=1), сочетание гидроцефалии и отставания в психо-речевом развитии – у 3/72 первой группы (4,2%) (1/13 (7,7%) – с вариантами в гене *NLRP3* и 2/26 (7,7%) – в других генах аутовоспаления, p=1), сочетание гидроцефалии, асептического менингита и отставания в психо-речевом развитии – у 1/72 (1,4%) первой группы (все с вариантами в гене *NLRP3*, p=1), сочетание головной боли и отставания в психо-речевом развитии – у 3/72 (4,2%) (1/13 (7,7%) – с вариантами в гене *NLRP3* и 2/26 (7,7%) – в других генах, аутовоспаления, p=1), сочетание головной боли, гидроцефалии и отставания в психо-речевом развитии – у 2/72 (1,4%) пациентов первой группы (все с вариантами в гене *NLRP3*, p=1), тугоухость – у 7/72 (9,7%) пациентов первой группы (3/33 (9,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 2/13 (15,3%) – в гене *NLRP3*, 2/26 (7,7%) – в других генах аутовоспаления, p=0,73) (табл. 14 и 15).

Миалгии регистрировались у 45/144 (31,3%) пациентов общей когорты, как и в дебюте заболевания: у 27/72 (37,5%) пациентов первой группы (17/33 (51,5%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 4/13 (30,8%) – в гене *NLRP3*, 6/26 (23%) – в других генах аутовоспаления, p=0,07) и 18/72 (25%) пациентов с сЮА, p=0,15. (табл. 14 и 15).

Поражение серозных оболочек диагностировано у 37/144 (25,7%) пациентов общей когорты, значимо реже, по сравнению с дебютом заболеваний (45/144 (31,3%), p=0,000): у 24/72 (33,3%) и 13/72 (18%) пациентов 1-ой и 2-ой группы, соответственно: перикардит – у 17/72 (23,6%) пациентов первой группы

(7/33 (21,2%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 3/13 (23%) – в гене *NLRP3,* 7/26 (27%) – в других генах аутовоспаления, p=0,87) и 9/72 (12,5%) пациентов с сЮА, плеврит – у 6/72 (8,3%) пациентов первой группы (2/33 (6,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 1/13 (7,7%) – в гене *NLRP3,* 3/26 (11,5%) – в других генах аутовоспаления, p=0,74) и 4/72 (5,6%) пациентов 2-ой группы, асцит – у 1/72 (1,4%) пациентов первой группы (пациент с вариантами в других генах аутовоспаления, p=1). Группы достоверно не отличались, p=0,13, p= 0,53 и p=1 (табл. 14 и 15).

Жалобы на боли в животе и в грудной клетке на момент установления диагноза ЮА предъявляли 12/144 (8,3%) и 6/144 (4,2%) пациентов общей когорты, все из первой группы (в дебюте заболевания регистрировались в обеих группах). На боли в животе жаловались 12/72 (16,7%) пациентов первой группы (10/33 (30,3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 2/26 (7,7%) – в других генах аутовоспаления; достоверно чаще пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A,* p=0,02). На боли в грудной клетке жаловались 6/72 (8,3%) пациентов первой группы (4/33 (12,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 1/13 (7,7%) – в гене *NLRP3,* 1/26 (3,8%) – в других генах аутовоспаления, p=0,51). Жалобы на боли в животе и в грудной клетке у пациентов с АВЗ регистрировались достоверно чаще, чем у пациентов с сЮА, p=0,000 и p=0,02 (табл. 14 и 15).

Оперативные вмешательства, связанные с болями в животе, к моменту установления диагноза ЮА выполнены 4/72 (5,6%) пациентов первой группы (все с вариантами в гене *TNFRSF1A*, p=0,13) (табл. 13 и 14).

Поражение глаз на момент установления диагноза ЮА диагностировано у 15/144 (10,4%) пациентов общей когорты, значимо чаще по сравнению с дебютом заболеваний (10/144 (6,9%) p=0,001); все – носители вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением (15/72, 20,8%), p=0,000. Увеит диагностирован у 7/72 (9,7%) пациентов первой группы: двусторонний – у 2/72 (2,8%) (1/33 (3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 1/13 (7,7%) – в гене *NLRP3* (p=1), односторонний – у 5/33 (15,1%) пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* (p=0,04); конъюнктивит – у 5/72 (6,9%) пациентов первой группы (2/13 (15,3%) –

с вариантами в гене *NLRP3*, 3/26 (11,5%) – в других генах аутовоспаления, p=0,09); ангиопатия сетчатки – у 2/72 (2,8%) пациентов первой группы (все с вариантами в гене *TNFRSF1* – 2/33 (6,1%)), у 1/72 (1,4%) пациентов выявлена врожденная катаракта (пациент с вариантами в других генах аутовоспаления, p=1) (табл. 14 и 15).

Периорбитальный отек и афтозный стоматит наблюдались у 4/72 (5,6%) и 2/72 (2,8%) пациентов общей когорты, все – носители вариантов в гене *TNFRSF1A* (4/33 (12,1%) и 2/33 (6,1%), p=0,08, p=0,47) (табл. 14 и 15).

Клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта отмечались у 17/144 (11,8%) пациентов общей когорты, из них у носителей вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением, достоверно чаще, чем у пациентов с сЮА (22,2% против 1,4%, соответственно, p=0,000): жидкий стул наблюдался у 7/72 (9,7%) пациентов первой группы (3/33 (9,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 1/13 (7,7%) – в гене *NLRP3*, 3/26 (11,5%) – в других генах, аутовоспаления, p=0,91), рвота – у 5/72 (6,9%) пациентов первой группы (2/33 (6,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 3/26 (11,5%) – в других генах аутовоспаления, p=0,65) и 1/72 (1,4%) пациентов второй группы, p=0,09, рвота в сочетании с жидким стулом – у 2/72 (2,8%) первой группы (1/33 (3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 1/26 (3,8%) – в других генах аутовоспаления, p=1), жидкий стул с примесью крови наблюдался у 2/72 (2,8%) пациентов (все с вариантами в гене *TNFRSF1A* (2/33 6,1%), p=0,47) (табл. 14 и 15).

Частота поражения ЖКТ по данным эндоскопического исследования на момент установления диагноза ЮА в сравнении с дебютом клинических проявлений в общей когорте достоверно увеличилась с 14,6% (21/144) до 40,9% (59/144), p=0,001 и составила 44,4% (32/72) – в первой группе (20/33 (60,6%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 5/13 (38,5%) – в гене *NLRP3*, 7/26 (27%) – в других генах аутовоспаления, достоверно чаще у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*, p=0,03) и 37,5% (27/72) – во второй группе, p=0,49.

Изолированный гастрит выявлен у 8/72 (11,1%) пациентов первой группы (у 3/33 (9,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 2/13 (15,3%) – в гене *NLRP3*,

3/26 (11,5%) – в других генах аутовоспаления, p=0,82) и у 3/72 (4,2%) пациентов второй (p=0,21), эзофагит – у 1/72 (1,4%) пациентов первой группы (носитель вариантов в других генах, ассоциированных с аутовоспалением, 1/26 (3,8%)) и 1/72 (1,4%) – второй (p=1), сочетание гастрита с дуоденитом – у 5/72 (6,9%) пациентов первой группы (у 3/33 (9,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 2/13 (15,3%) – в гене *NLRP3*, p=0,46) и у 11/72 (15,3%) пациентов второй группы (p=0,18), дуоденит – у 4/72 (5,6%) пациентов первой группы (1/33 (3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 1/13 (7,7%) – в гене *NLRP3*, 2/26 (7,7%) – в других генах, аутовоспаления, p=0,46) и 4/72 (5,6%) – второй (p=1), эрозивный гастрит – у 1/72 (1,4%), сочетание гастрита, дуоденита и еюнита – у 3/72 (4,2%), бульбита с дуоденитом – у 1/72 (1,4%), бульбит – у 2/72 (2,8%), сигмоидит – у 3/72 (4,2%), сочетание эрозивного проктита с эрозивным гастритом, дуоденитом и еюнитом – у 1/72 (1,4%), эрозивного илеита, эрозивного гастрита и дуоденита – у 1/72 (1,4%), эрозивного сигмоидита, гастрита и еюнита – у 1/72 (1,4%), эрозивного сигмоидита, гастрита и еюнита – у 1/72 (1,4%) пациентов (все носители вариантов в гене *TNFRSF1A)*, илеит – у 1/72 (1,4%) пациентов первой группы (носитель вариантов в других генах аутовоспаления), сочетание эрозивного эзофагита с дуоденитом – у 1/72 (1,4%), эрозивного эзофагита с бульбитом – у 1/72 (1,4%), гастрита и эзофагита – у 1/72 (1,4%), гастрита с бульбитом – у 1/72 (1,4%), гастрита с бульбитом и дуоденитом – у 4/72 (5,6%) пациентов с сЮА (табл. 14 и 15). Достоверной разницы между группами не выявлено.

Таким образом, у пациентов первой группы с аутовоспалительными заболеваниями преобладало поражение верхних отделов ЖКТ (у 18/32 56,3%) – гастрит, бульбит, дуоденит, эзофагит и их сочетание (у 14/32, 33,4%) с поражением тонкого и толстого кишечника (еюнит, илеит, проктит, сигмоидит); у всех пациентов с ювенильным артритом (n=27) – моноорганное или сочетанное поражение верхних отделов ЖКТ (гастрит, бульбит, дуоденит, эзофагит).

Развитие вторичного гемофагоцитарного синдрома на момент установления диагноза ЮА зарегистрировано у 16/72 (22,2%) пациентов первой

группы (в дебюте – у 11/72 (15,3%), p=0,29) (7/33 (21,2%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 1/13 (7,7%) – в гене *NLRP3,* 8/26 (30,8%) – в других генах аутовоспаления, p=0,25) и у 21/72 (29,2%) (в дебюте – у 16/72 (15,3%), p=0,44) пациентов второй группы, p=0,44.

Необходимо отметить, что в дебюте ГФС в общей когорте наблюдался достоверно реже, чем на момент установления диагноза ЮА (27/144 (18,8%) против 37/144 (25,7%), соответственно, p=0,001).

Амилоидоз на момент установления диагноза ЮА выявлен у 1/72 (1,4%) пациентов первой группы, p=1 (табл. 14 и 15).

Лабораторные проявления и активность болезни

На момент установления диагноза ЮА в обеих группах Me числа лейкоцитов и нейтрофилов крови превышала референсные значения, у пациентов первой группы была значимо меньше, по сравнению с сЮА (16,05 (12,4;21,7) и 12,1 (8,9;17,2) против 14,1 (12,2;20,1) и 10,77 (6,8;13,8), соответственно, p=0,04, p=0,05. Me числа тромбоцитов у пациентов второй группы значимо, по сравнению с первой группой, превышала референсные значения, p=0,009; медиана уровня гемоглобина и числа эритроцитов у пациентов с АВЗ и с сЮА значимо не отличалась, p=0,12 и 0,07 (табл. 14).

Таблица 14. Клинические и лабораторные проявления заболеваний, ассоциированных с аутовоспалением, и системного артрита на момент установления диагноза ЮА.

Показатель		На момент установления диагноза ЮА			
		Общее число пациентов (n=144)	**1-ая группа (n=72) АВЗ**	**2-ая группа (n=72) сЮА**	**p-value**
Лихорадка, n (%)		134 (93%)	70 (97,2%)	64 (88,9%)	0,06
Характеристика лихорадки, n (%)	Субфебрильная (37,1-38,0℃)	9 (6,3%)	4 (5,6%)	5 (6,9%)	1
	Фебрильная (38,1-39,0℃)	111 (77,1%)	60 (83,3%)	52 (72,2%)	0,16
	Пиретическая (39,1-40℃)	13 (9%)	6 (8,3%)	7 (9,7%)	1
Количество приступов, n (%)	1 раз за месяц	2 (1,4%)	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47
	2 раза в месяц	17 (11,8%)	17 (23,6%)	0 (0%)	**0,000***
	3 раза в месяц	41 (28,4%)	41 (56,9%)	0 (0%)	**0,000***
	> 4 раз в месяц	7 (4,9%)	7 (9,7%)	0 (0%)	**0,02***

Таблица 14. Клинические и лабораторные проявления заболеваний, ассоциированных с аутовоспалением, и системного артрита на момент установления диагноза ЮА.

Показатель		На момент установления диагноза ЮА			
		Общее число пациентов (n=144)	**1-ая группа (n=72) АВЗ**	**2-ая группа (n=72) сЮА**	**p-value**
Количество приступов, n (%)	Непрерывная лихорадка	67 (46,5%)	3 (4,2%)	64 (88,9%)	**0,000***
Длительность лихорадки, n (%)	1-3 дня	7 (4,9%)	7 (9,7%)	0 (0%)	**0,02***
	5-6 дней	44 (30,6%)	44 (61,1%)	0 (0%)	**0,000***
	>7 дней	83 (57,6%)	19 (26,4%)	64 (88,9%)	**0,000***
Сыпь, n (%)		119 (82,6%)	54 (75%)	65 (90,3%)	**0,02***
Характеристика сыпи, n (%)	Пятнисто-папулезная	93 (64,6%)	28 (38,9%)	65 (90,3%)	**0,000***
	Мелкопятнистая	7 (4,9%)	7 (9,7%)	0 (0%)	**0,02***
	Крупнопятнистая	7 (4,9%)	7 (9,7%)	0 (0%)	**0,02***
	Уртикарная	4 (2,8%)	4 (5,6%)	0 (0%)	0,13
	Эритематозная	2 (1,4%)	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47
	Смешанная (пятнисто-папулезная+ уртикарная)	5 (3,4%)	5 (6,9%)	0 (0%)	0,06
	Везикулезная	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
Суставной синдром, n (%)		112 (77,8%)	62 (86,1%)	50 (69,4%)	**0,02***
Характеристика суставного синдрома, n (%)	Олигоартрит	61 (42,3%)	33 (45,8%)	28 (38,9%)	0,5
	Полиартрит	44 (30,6%)	25 (34,7%)	19 (26,4%)	0,36
	Артралгии	7 (4,9%)	4 (5,6%)	3 (4,2%)	1
Гепатомегалия, n (%)		115 (79,8%)	53 (73,6%)	62 (86,1%)	0,09
Лимфаденопатия, n (%)		89 (61,8%)	45 (62,5%)	44 (61,1%)	1
Спленомегалия, n (%)		82 (56,9%)	39 (54,2%)	43 (59,7%)	0,61
Поражение нервной системы, n (%)		43 (29,8%)	35 (48,6%)	8 (11,1%)	**0,000***
Характеристика неврологической симптоматики, n (%)	Головная боль	23 (15,9%)	16 (22,2%)	7 (9,7%)	**0,04***
	Отставание в психо-речевом развитии	9 (6,3%)	8 (11,1%)	1 (1,4%)	**0,02***
	Гидроцефалия	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
	Асептический менингит	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1

Таблица 14. Клинические и лабораторные проявления заболеваний, ассоциированных с аутовоспалением, и системного артрита на момент установления диагноза ЮА (продолжение).

Показатель		На момент установления диагноза ЮА			
		Общее число пациентов (n=144)	**1-ая группа (n=72) АВЗ**	**2-ая группа (n=72) сЮА**	**p-value**
Характеристика неврологической симптоматики, n (%)	Сочетание гидроцефалии и отставания в психо-речевом развитии	3 (2%)	3 (4,2%)	0 (0%)	0,2
	Сочетание головной боли и отставания в психо-речевом развитии	3 (2%)	3 (4,2%)	0 (0%)	0,2
	Сочетание гидроцефалии, асептического менингита и отставания в психо-речевом развитии	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
	Сочетание головной боли, гидроцефалии и отставания в психо-речевом развитии	2 (1,4%)	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47
Тугоухость, n (%)		7 (4,9%)	7 (9,7%)	0 (0%)	**0,02***
Миалгия, n (%)		45 (31,3%)	27 (37,5%)	18 (25%)	0,15
Перикардит, n (%)		26 (18%)	17 (23,6%)	9 (12,5%)	0,13
Плеврит, n (%)		10 (6,9%)	6 (8,3%)	4 (5,6%)	0,53
Асцит, n (%)		1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
Боли в животе, n (%)		12 (8,3%)	12 (16,7%)	0 (0%)	**0,000***
Боли в грудной клетке, n (%)		6 (4,2%)	6 (8,3%)	0 (0%)	**0,02***
Аппендэктомия в анамнезе, n (%)		4 (2,8%)	4 (5,6%)	0 (0%)	0,13
Поражение глаз, n (%)		15 (10,4%)	15 (20,8%)	0 (0%)	**0,000***
Характеристика поражения глаз, n (%)	Односторонний увеит	5 (3,4%)	5 (6,9%)	0 (0%)	0,06
	Двусторонний увеит	2 (1,4%)	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47
	Конъюнктивит	5 (3,4%)	5 (6,9%)	0 (0%)	0,06

Таблица 14. Клинические и лабораторные проявления заболеваний, ассоциированных с аутовоспалением, и системного артрита на момент установления диагноза ЮА (продолжение).

Показатель		На момент установления диагноза ЮА			
		Общее число пациентов (n=144)	**1-ая группа (n=72) АВЗ**	**2-ая группа (n=72) сЮА**	**p-value**
Характеристика поражения глаз, n (%)	Ангиопатия сетчатки	2 (1,4%)	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47
	Врожденная катаракта	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
Периорбитальный отек, n (%)		4 (2,8%)	4 (5,6%)	0 (0%)	0,13
Афтозный стоматит, n (%)		2 (1,4%)	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47
Клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта, n (%)		17 (11,8%)	16 (22,2%)	1 (1,4%)	**0,000***
Клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта, n (%)	Жидкий стул	7 (4,9%)	7 (9,7%)	0 (0%)	**0,02***
	Жидкий стул с примесью крови	2 (1,4%)	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47
	Рвота	6 (4,2%)	5 (6,9%)	1 (1,4%)	0,09
	Рвота в сочетании с жидким стулом	2 (1,4%)	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47
Изменения по данным эндоскопического исследования ЖКТ, n (%)		59 (40,9%)	32 (44,4%)	27 (37,5%)	0,49
Изменения по данным эндоскопического исследования ЖКТ, n (%)	Гастрит	11 (7,6%)	8 (11,1%)	3 (4,2%)	0,21
	Эзофагит	2 (1,4%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)	1
	Эрозивный проктит + эрозивный гастрит + дуоденит + еюнит	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
	Эрозивный илеит + эрозивный гастрит + дуоденит	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
	Эрозивный сигмоидит + гастрит + еюнит	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
	Эрозивный эзофагит+ дуоденит	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (1,4%)	1
	Эрозивный эзофагит+ бульбит	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (1,4%)	1
	Гастрит + дуоденит + еюнит	3 (2%)	3 (4,2%)	0 (0%)	0,12

Таблица 14. Клинические и лабораторные проявления заболеваний, ассоциированных с аутовоспалением, и системного артрита на момент установления диагноза ЮА (продолжение).

Показатель		На момент установления диагноза ЮА			
		Общее число пациентов (n=144)	**1-ая группа (n=72) АВЗ**	**2-ая группа (n=72) сЮА**	**p-value**
Изменения по данным эндоскопического исследования ЖКТ, n (%)	Эрозивный эзофагит+ бульбит	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (1,4%)	1
	Гастрит + дуоденит	16 (11,1%)	5 (6,9%)	11 (15,3%)	0,18
	Гастрит + эзофагит	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (1,4%)	1
	Гастрит + бульбит	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (1,4%)	1
	Гастрит + бульбит + дуоденит	4 (2,8%)	0 (0%)	4 (5,6%)	0,06
	Бульбит + Дуоденит	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
	Бульбит	2 (1,4%)	2 (2,8%)	0 (0%)	0,47
	Дуоденит	8 (5,6%)	4 (5,6%)	4 (5,6%)	1
	Илеит	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
	Сигмоидит	3 (2%)	3 (4,2%)	0 (0%)	0,12
Вторичный ГФС, n (%)		37 (25,7%)	16 (22,2%)	21 (29,2%)	0,44
Амилоидоз, n (%)		1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1
Лабораторные показатели		**На момент установления диагноза ЮА**			
		Общее число пациентов (n=144)	**1-ая группа (n=72) АВЗ**	**2-ая группа (n=72) сЮА**	**p-value**
Эритроциты, млн/мл, Me (IQR) [min;max], N=4-5,2		3,97 (3,59;4,1) [2,2;5,4]	4,09 (3,6;4,3) [2,59;5,8]	3,86 (3,57;4) [2,2;5,4]	0,12
Гемоглобин, г/л, Me (IQR) [min;max], N=115-145		101 (93;108) [52;140]	102 (95;109) [66;137]	100 (92;106) [52;140]	0,07
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (IQR) [min;max], N=4,5-11,5		15 (12;21) [2,6;39,7]	14,1 (12,2;20,1) [3,4;30]	16,05 (12,4;21,7) [2,6;39,7]	**0,04***
Нейтрофилы, тыс/мкл, Me (IQR) [min;max], N=1,1-9,9		11,6 (7,7;15,2) [0,23;30,5]	10,77 (6,8;13,8) [0,67;22]	12,1 (8,9;17,2) [0,23;30,5]	**0,05***
Тромбоциты, тыс/мкл, Me (IQR) [min;max], N=150-450		447 (386;540) [47;973]	392 (310;547) [47;957]	500 (404;535) [81;973]	**0,009***

Таблица 14. Клинические и лабораторные проявления заболеваний, ассоциированных с аутовоспалением, и системного артрита на момент установления диагноза ЮА (продолжение).

Лабораторные показатели	На момент установления диагноза ЮА			
	Общее число пациентов (n=144)	**1-ая группа (n=72) АВЗ**	**2-ая группа (n=72) сЮА**	**p-value**
СОЭ, мм/ч, Me (IQR) [min;max], N=0-20	39 (28;52) [2;115]	36 (23;49) [2;115]	42 (34;55,8) [20;102]	0,12
СРБ, мг/л, Me (IQR) [min;max], N<5	54 (27;94,5) [0,4;298]	51 (25;90,7) [0,4;249,81]	57 (31;97) [2,8;298]	0,06
АЛТ, Ед/л, Me (IQR) [min;max], N<40	26 (14;48) [8;370]	25 (14;40) [10;195]	27 (14;55) [8;370]	0,62
АСТ, Ед/л, Me (IQR) [min;max], N<42	28 (20;41) [6;222]	27 (20;34) [9;201]	29 (18;50) [6;222]	0,65
ЛДГ, Ед/л, Me (IQR) [min;max], N=91-295	260 (210;369) [126;1134]	241 (190;349) [137;986]	282 (230;390) [126;1134]	0,08
Ферритин, нг/мл, Me (IQR) [min;max], N=12 – 84	95 (58;528) [17,1;52800]	78 (52;575) [17,1;15600]	112,6 (62;505,2) [31;52800]	**0,04***

Примечание: * – статистически значимые различия между группами.

Медианы показателей СОЭ и концентрация СРБ в сыворотке крови превышали референсные значения, составили 36 (23;49) [2;115] и 42 (34;55,8) [20;102] мм/ч, 51 (25;90,7) [0,4;249,81] и 57 (31;97) [2,8;298] мг/л в первой и второй группе, соответственно, и достоверно не отличалась (p=0,12 и p=0,06). В первой группе медиана концентрации СРБ у пациентов с вариантами в других генах аутовоспаления достоверно превышала показатели носителей вариантов в генах *TNFRSF1A* и *NLRP3*, p=0,04 (табл. 14 и 15).

Концентрация ферритина у пациентов первой группы была статистически была достоверно ниже показателя второй группы, соответствовала референсным значениям и составила – 78 (52;575) и 112,6 (62;505,2) нг/мл, соответственно, (p=0,04); активность АСТ, АЛТ и ЛДГ сыворотки крови соответствовала референсным значениям в обеих группах и достоверно не отличались (табл. 14, 15).

Таблица 15. Клинические и лабораторные проявления заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, на момент установления диагноза ЮА.

Показатель		На момент установления диагноза ЮА			
		Подгруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)	**Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)**	**Подгруппа 1В Пациенты с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ (n=26)**	**p-value**
Лихорадка, n (%)		33 (100%)	11 (84,6%)	26 (100%)	**0,01***
Характеристика лихорадки, n (%)	Субфебрильная (37,1-38,0℃)	1 (3%)	2 (15,3%)	1 (3,8%)	0,23
	Фебрильная (38,1-39,0℃)	28 (84,8%)	8 (61,5%)	24 (92,3%)	**0,05***
	Пиретическая (39,1-40℃)	4 (12,1%)	1 (7,7%)	1 (3,8%)	0,51
Количество приступов, n (%)	1 раз за месяц	-	2 (15,3%)	-	**0,01***
	2 раза в месяц	2 (6,1%)	4 (30,8%)	11 (42,3%)	**0,004***
	3 раза в месяц	23 (69,7%)	4 (30,8%)	14 (53,8%)	**0,05***
	> 4 раз в месяц	5 (15,1%)	1 (7,7%)	1 (3,8%)	0,33
	Непрерывная лихорадка	3 (9,1%)	-	-	0,16
Длительность лихорадки, n (%)	1-3 дня	-	5 (38,5%)	2 (7,7%)	**0,001***
	5-6 дней	18 (54,5%)	5 (38,5%)	21 (80,8%)	**0,02***
	>7 дней	15 (45,5%)	1 (7,7%)	3 (11,5%)	**0,004***
Сыпь, n (%)		19 (57,6%)	11 (84,6%)	24 (92,3%)	**0,007***
Характеристика сыпи, n (%)	Пятнисто-папулезная	8 (24,2%)	5 (38,5%)	15 (57,7%)	**0,03***
	Мелкопятнистая	6 (18,1%)	-	1 (3,8%)	0,07
	Крупнопятнистая	4 (12,1%)	2 (15,3%)	1 (3,8%)	0,42
	Уртикарная	-	2 (15,3%)	2 (7,7%)	0,1
	Эритематозная	-	-	2 (7,7%)	0,16
	Смешанная (пятнисто-папулезная+ уртикарная)	-	2 (15,3%)	3 (11,5%)	0,09
	Везикулезная	1 (3%)	-	-	1
Суставной синдром, n (%)		27 (81,8%)	12 (92,3%)	23 (88,5%)	0,59
Характеристика суставного синдрома, n (%)	Олигоартрит	18 (54,5%)	5 (38,5%)	10 (38,5%)	0,39
	Полиартрит	9 (27,2%)	7 (53,9%)	9 (34,7%)	0,23
	Артралгии	-	-	4 (15,3%)	**0,02***

Таблица 15. Клинические и лабораторные проявления заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, на момент установления диагноза ЮА (продолжение).

Показатель		На момент установления диагноза ЮА			
		Подгруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)	**Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)**	**Подгруппа 1В Пациенты с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ (n=26)**	**p-value**
Гепатомегалия, n (%)		23 (69,7%)	12 (92,3%)	18 (69,2%)	0,24
Лимфаденопатия, n (%)		18 (54,5%)	9 (69,2%)	18 (69,2%)	0,44
Спленомегалия, n (%)		16 (48,5%)	9 (69,2%)	14 (53,8%)	0,44
Поражение нервной системы, n (%)		14 (42,4%)	8 (61,5%)	13 (50%)	0,49
Характеристика неврологической симптоматики, n (%)	Головная боль	11 (33,3%)	1 (7,7%)	4 (15,3%)	0,09
	Отставание в психо-речевом развитии	2 (6,1%)	1 (7,7%)	5 (19,2%)	0,25
	Гидроцефалия	1 (3%)	-	-	1
	Асептический менингит	-	1 (7,7%)	-	1
	Сочетание гидроцефалии и отставания в психо-речевом развитии	-	1 (7,7%)	2 (7,7%)	1
	Сочетание головной боли и отставания в психо-речевом развитии	-	1 (7,7%)	2 (7,7%)	1
	Сочетание гидроцефалии, асептического менингита и отставания в психо-речевом развитии	-	1 (7,7%)	-	1
	Сочетание головной боли, гидроцефалии и отставания в психо-речевом развитии	-	2 (15,3%)	-	0,49

Таблица 15. Клинические и лабораторные проявления заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, на момент установления диагноза ЮА (продолжение).

Показатель		На момент установления диагноза ЮА			
		Подгруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)	**Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)**	**Подгруппа 1В Пациенты с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ (n=26)**	**p-value**
Тугоухость, n (%)		3 (9,1%)	2 (15,3%)	2 (7,7%)	0,73
Миалгия, n (%)		17 (51,5%)	4 (30,8%)	6 (23%)	0,07
Перикардит, n (%)		7 (21,2%)	3 (23%)	7 (27%)	0,87
Плеврит, n (%)		2 (6,1%)	1 (7,7%)	3 (11,5%)	0,74
Асцит, n (%)		-	-	1 (3,8%)	1
Боли в животе, n (%)		10 (30,3%)	-	2 (7,7%)	**0,02***
Боли в грудной клетке, n (%)		4 (12,1%)	1 (7,7%)	1 (3,8%)	0,51
Аппендэктомия в анамнезе, n (%)		4 (12,1%)	-	-	0,08
Поражение глаз, n (%)		8 (24,2%)	3 (23%)	4 (15,4%)	0,69
Характеристика поражения глаз, n (%)	Односторонний увеит	5 (15,1%)	-	-	**0,04***
	Двусторонний увеит	1 (3%)	1 (7,7%)	-	1
	Конъюнктивит	-	2 (15,3%)	3 (11,5%)	0,09
	Ангиопатия сетчатки	2 (6,1%)	-	-	0,47
	Врожденная катаракта	-	-	1 (3,8%)	1
Периорбитальный отек, n (%)		4 (12,1%)	-	-	0,08
Афтозный стоматит, n (%)		2 (6,1%)	-	-	0,47
Клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта, n (%)		8 (24,2%)	1 (7,7%)	7 (27%)	0,36
Клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта, n (%)	Жидкий стул	3 (9,1%)	1 (7,7%)	3 (11,5%)	0,91
	Жидкий стул с примесью крови	2 (6,1%)	-	-	0,47
	Рвота	2 (6,1%)	-	3 (11,5%)	0,65
	Рвота в сочетании с жидким стулом	1 (3%)	-	1 (3,8%)	1
Изменения по данным эндоскопического исследования ЖКТ, n (%)		20 (60,6%)	5 (38,5%)	7 (27%)	**0,03***

Таблица 15. Клинические и лабораторные проявления заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, на момент установления диагноза ЮА (продолжение).

		На момент установления диагноза ЮА			
Показатель		**Подгруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)**	**Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)**	**Подгруппа 1В Пациенты с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ (n=26)**	**p-value**
Изменения по данным эндоскопического исследования ЖКТ, n (%)	Гастрит	3 (9,1%)	2 (15,3%)	3 (11,5%)	0,82
	Эрозивный гастрит	1 (3%)	-	-	1
	Эзофагит	-	-	1 (3,8%)	1
	Эрозивный проктит + эрозивный гастрит + дуоденит + еюнит	1 (3%)	-	-	1
	Эрозивный илеит + эрозивный гастрит + дуоденит	1 (3%)	-	-	1
	Эрозивный сигмоидит + гастрит + еюнит	1 (3%)	-	-	1
	Гастрит + дуоденит + еюнит	3 (9,1%)	-	-	0,54
	Гастрит + дуоденит	3 (9,1%)	2 (15,3%)	-	0,46
	Бульбит + Дуоденит	1 (3%)	-	-	1
	Бульбит	2 (6,1%)	-	-	0,47
	Дуоденит	1 (3 %)	1 (7,7%)	2 (7,7%)	0,69
	Сигмоидит	3 (9,1%)	-	-	0,46
	Илеит	-	-	1 (3,8%)	1
Вторичный ГФС, n (%)		7 (21,2%)	1 (7,7%)	8 (30,8%)	0,25
Амилоидоз, n (%)		1 (3%)	-	-	1

Таблица 15. Клинические и лабораторные проявления заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, на момент установления диагноза ЮА (продолжение).

Лабораторные показатели	На момент установления диагноза ЮА			
	Подгруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)	**Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)**	**Подгруппа 1В Пациенты с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ (n=26)**	**p-value**
Эритроциты, млн/мл, Me (IQR) [min;max], N=4-5,2	4,27 (3,8;5,01) [2,59;5,8]	3,89 (3,66;4,01) [2,9;5,1]	3,66 (3,44;3,88) [2,9;4,3]	0,42
Гемоглобин, г/л, Me (IQR) [min;max], N=115-145	108 (101;118) [75;137]	100 (95,5;104) [76;122]	99 (89,7;105,3) [66;124]	**0,03***
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (IQR) [min;max], N=4,5-11,5	11,16 (8,9;15,23) [6,75;22,6]	14,5 (12,5;26,05) [8,6;30]	16,75 (15,2;19,3) [3,4;28,5]	0,17
Нейтрофилы, тыс/мкл, Me (IQR) [min;max], N=1,1-9,9	7,61 (4,31;10,23) [1,63;17,5]	10,2 (7,8;16,7) [6,7;21,9]	11,5 (8,4;14,43) [0,67;22]	0,13
Тромбоциты, тыс/мкл, Me (IQR) [min;max], N=150-450	372 (316;469) [183;957]	389 (300;564) [47;599]	417 (316;526) [56;788]	0,76
СОЭ, мм/ч, Me (IQR) [min;max], N=0-20	34 (15;52) [2;115]	36 (22;44,5) [17;67]	40 (30;50,5) [14;69]	0,38
СРБ, мг/л, Me (IQR) [min;max], N<5	43 (7,8;102,39) [0,4;249,81]	43,5 (24;72) [3;90,6]	67,5 (44;98,3) [12,5;118]	**0,04***
АЛТ, Ед/л, Me (IQR) [min;max], N<40	19 (11;26) [10;195]	17,2 (12,5;27,5) [11;117]	38 (20;84) [15;110]	**0,05***
АСТ, Ед/л, Me (IQR) [min;max], N<42	28 (23;37) [14;191]	29 (26;35) [10;201]	26 (12,2;29) [9;137]	0,47
ЛДГ, Ед/л, Me (IQR) [min;max], N=91-295	237 (173;301) [137;456]	199 (187;350,5) [174;807]	288 (212;396,5) [140;986]	0,09
Ферритин, нг/мл, Me (IQR) [min;max], N=12 – 84	129,34 (54,2;349,2) [45;12395]	43,8 (33,4;98,5) [17,1;11173]	62,8 (48,8;743) [23;15600]	**0,04***

Примечание: * – статистически значимые различия между группами.

Активность заболевания и функциональный статус

Показатели активности и функциональный статус пациентов с вариантами в генах, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах аутовоспаления, и сЮА представлены в табл. 16, 17.

У всех пациентов отмечалась высокая активность заболевания, по мнению врача, и индексу JADAS71, а также плохое самочувствие, по мнению родителя/пациента: в первой и второй группе, соответственно, ВАШ врача составила 70 (50;77) и 74 (56;80) балла, p=0.28, ВАШ родителя/пациента – 74 (62;81) и 78 (60;85) баллов, p=0,37, индекс JADAS71 – 17,7 (14;23) и 18,6 (15,5;25) балла, p=0,18. У большинства пациентов сохранялась функциональная недостаточность, индекс CHAQ составил 0,5 (0,375;1) и 0,375 (0,125;0,75) балла, в первой и второй группе, соответственно, p=0,46. Достоверной разницы между группами не выявлено (табл. 16).

Таблица 16. Активность заболевания и функциональный статус пациентов с заболеваниями, ассоциированными с аутовоспалением, и системным артритом на момент установления диагноза ЮА.

Показатели активности заболевания	**На момент установления диагноза ЮА**			
	Общее число пациентов (n=144)	**1-ая группа (n=72) АВЗ**	**2-ая группа (n=72) сЮА**	**p-value**
ВАШ врача, 0-100 мм, Me (25%; 75%) [min;max]	72 (54;78) [10;90]	70 (50;77) [10;90]	74 (56;80) [30;85]	0,28
ВАШ пациента/законного представителя, 0-100 мм, Me (25%; 75%) [min;max]	76 (62;82) [10;90]	74 (62;81) [10;90]	78 (60;85) [35;85]	0,37
CHAQ (0-3), Me (25%; 75%) [min;max]	0,5 (0,25;0,875) [0;2]	0,5 (0,375;1) [0;2]	0,375 (0,125;0,75) [0;1]	0,46
JADAS71, Me (25%; 75%) [min;max]	18 (15;24) [0,4;41,5]	17,7 (14;23) [0,4;41,5]	18,6 (15,5;25) [8,7;34]	0,18

Примечание: * – статистически значимые различия между группами.

На момент установления диагноза ЮА активность заболевания, по мнению врача, была значимо выше у пациентов с вариантами в гене *NLRP3* и в других генах, ассоциированных с аутовоспалением, по сравнению с пациентами с вариантами в гене *TNFRSF1A* (p=0,05). У всех пациентов первой группы сохранялась высокая активность заболевания по индексу JADAS71 (16,2 (12;21,5) баллов – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 21 (18;25) – в гене *NLRP3*, 20

(17,5;23) баллов – в других генах, ассоциированных с аутовоспалением, p=0,31)), плохое самочувствие, по мнению (ВАШ) родителя/пациента (70 (54;78) баллов – у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 75 (63;84,5) – в гене *NLRP3*, 76 (70;82,5) – в других генах аутовоспаления, p=0,19); функциональная недостаточность по индексу CHAQ, которая составила 0,75 (0,5;1,5) балла у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 0,5 (0,25;1) балла – в гене *NLRP3*, 0,5 (0,25;1) балла – в других генах аутовоспаления). Достоверно группы не отличались, p=0,87 (табл. 17).

Таблица 17. Клинические и лабораторные проявления заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, на момент установления диагноза ЮА.

Показатели активности заболевания	**На момент установления диагноза ЮА**			
	Подгруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)	**Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)**	**Подгруппа 1В Пациенты с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ (n=26)**	**p-value**
ВАШ врача, 0-100 мм, Me (25%; 75%) [min;max]	65 (48;76) [10;80]	73 (61,5;83,5) [55;85]	75 (62,5;85,5) [55;90]	**0,05***
ВАШ пациента/законного представителя, 0-100 мм, Me (25%; 75%) [min;max]	70 (54;78) [10;85]	75 (63;84,5) [50;90]	76 (70;82,5) [60;90]	0,19
CHAQ (0-3), Me (25%; 75%) [min;max]	0,75 (0,5;1,5) [0;2]	0,5 (0,25;1) [0,125;2]	0,5 (0,25;1) [0,125;1,5]	0,87
JADAS71, Me (25%; 75%) [min;max]	16,2 (12;21,5) [0,4;32]	21 (18;25) [11,7;41,5]	20 (17,5;23) [12;36]	0,31

Примечание: * **–** статистически значимые различия между группами.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТОВ С АВЗ.

На данном этапе работы решались следующие задачи:

1. Проанализировать демографическую характеристику пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления на момент верификации диагноза аутовоспалительного заболевания и системного ювенильного артрита.
2. Установить генотипический и фенотипический портрет пациента с аутовоспалительными заболеваниями, ассоциированными с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления.
3. Проанализировать клинические проявления, позволяющие заподозрить дебют аутовоспалительное заболевания.

4.1. Демографическая характеристика пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления на момент верификации диагноза аутовоспалительного заболевания

Демографическая характеристика пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления на момент верификации диагноза аутовоспалительного заболевания представлена в табл. 18.

В общей когорте молекулярно-генетическое исследование с целью выявления вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением, проведено в среднем через 1,3 (0,59;4,3) г. после дебюта заболевания: у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* – через 1,55 (0,6;5,1) г., в гене *NLRP3* – через 2,09 (0,9;4,2) г., в других генах аутовоспаления – через 0,86 (0,38;2,9) г.; группы достоверно не отличались, p=0,43. Наиболее рано диагноз АВЗ верифицирован через 1 мес. после дебюта заболевания, наиболее поздно – через 12,6 лет (табл. 18).

Медиана длительности периода между установлением диагноза ЮА и выявлением вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением, в общей когорте составила 0,45 (0,12;2,4) г.: 0,27 (0,08;3,1), 0,59 (0,27;2,93) и 0,51

(0,18;1,22) г. у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно, p=0,89 (табл. 18).

На момент верификации диагноза АВЗ, медиана возраста пациентов общей когорты составила 7,1 (2,9;11,2) г.: 8,9 (5,07;11,2), 6,3 (2,1;12,6) и 4,19 (2,49;11,1) г., p=0,86 – у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно (табл.18).

4.2. Генотипический портрет пациента с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *TNFRSF1A*

Генотипический портрет пациента с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *TNFRSF1A*, представлен в табл. 19 и 20.

По результатам молекулярно-генетического исследования у 33 пациентов выявлено большое разнообразие вариантов в гене *TNFRSF1A*, из них у 27/33 (82%) – вариант с низкой пенетрантностью – c.362G>A. У 31/33 (94%) пациентов – один вариант гена *TNFRSF1A*, у 2/33 (6%) – два; у 4/33 (12,1%) – один вероятно патогенный вариант гена, у 3/33 (9,1%) – вариант неопределенной значимости и/или неизвестной патогенности (VUS); у 1/33 (3%) – сочетание варианта с неполной пенетрантностью и патогенного варианта, у 1/33 (3%) – вариант с неполной пенетрантностью и VUS (табл. 16).

Вероятно, патогенный вариант гена *TNFRSF1A* выявлен у 4/33 (12,1%) пациентов: у 1/33 (3%), путем секвенирования нового поколения с использованием панели из 83 генов, у 1/33 (3%) – панели из 15 генов; у 1/33 (3%) – методом секвенирования по Сэнгеру с частичным анализом гена *TNFRSF1A,* у 1/33 (3%) – методом секвенирования по Сэнгеру с полным анализом гена *TNFRSF1A.*

Варианты неопределенной значимости (VUS) выявлены у 27/33 (81,8%) пациентов: у 10/33 (30,3%) – путем проведения секвенирования нового поколения с применением панели из 83 генов; у 8/33 (24,2%) – панели из 15 генов, у 9/33 (27,2%) – методом секвенирования по Сэнгеру с частичным анализом гена *TNFRSF1A* (табл. 19, 20).

Таблица 18. Демографическая характеристика пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах, ассоциированных с аутовоспалением, на момент верификации АВЗ.

Показатель	После верификации АВЗ				
	Общее число пациентов (n=72)	**Подгруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)**	**Подгруппа 1 Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=13)**	**Подгруппа 1 В Пациенты с вариантами в других генах, ассоциированных с АВЗ (n=26)**	**p-value**
Мальчики, n (%) Девочки, n (%)	30 (41,7%) 42 (58,3%)	12 (36,4%) 21 (63,6%)	9 (69%) 4 (31%)	9 (35%) 17 (65%)	0,17
Возраст на момент верификации диагноза, годы, Me (25%; 75%) [min;max]	7,1 (2,9;11,2) [0,71;17,9]	8,9 (5,07;11,2) [0,71;17,9]	6,3 (2,1;12,6) [1,9;15]	4,19 (2,49;11,1) [1,74;17,2]	0,86
Длительность периода между дебютом и верификацией диагноза АВЗ, годы, Me (25%; 75%) [min;max]	1,3 (0,59;4,3) [0,1;12,6]	1,55 (0,6;5,1) [0,1;10,43]	2,09 (0,9;4,2) [0,2;12,6]	0,86 (0,38;2,9) [0,2;11,1]	0,43
Длительность периода между установлением диагноза ЮА и АВЗ	0,45 (0,12;2,4) [0,02;9,8]	0,27 (0,08;3,1) [0,02;6,3]	0,59 (0,27;2,93) [0,1;9,8]	0,51 (0,18;1,22) [0,04;4,35]	0,89

Таблица 19. Варианты гена *TNFRSF1A*, выявленные по данным молекулярно-генетического исследования, у пациентов, госпитализированных в ревматологическое отделение с лихорадочным синдромом и диагнозом ЮА.

№	Число пациентов n=33, абс (%)	Число вариантов n=35, абс (%)	Нуклеотидный и белковый варианты гена *TNFRSF1A* (NM_001065.4)	Популяционная частота минорного аллеля, gnomAD v.4.1.0	Описание в литературе у пациентов с АВЗ
1.	**1 (3%)**	**1 (2,9%)**	***c.337_339del, p.Glu113del*** **в гетерозиготном состоянии**	**нет данных**	**не описан**
2.	**1 (3%)**	**1 (2,9%)**	***c.362G>A, p.Arg121Gln*** **в гомозиготном состоянии**	**1,5%**	[24, 48, 138]
3.	**24 (73%)**	**24 (68,3%)**	***c.362G>A, p.Arg121Gln*** **в гетерозиготном состоянии**	**1,5%**	[24, 48, 138]
4.	**1 (3%)**	**1 (2,9%)**	***c.792del, p.Lys265Serfs*87*** **в гетерозиготном состоянии**	**нет данных**	**не описан**
5.	**1 (3%)**	**2 (5,7%)**	***c.362G>A, p.Arg121Gln*** **в гетерозиготном состоянии**	**1,5%**	[24, 48, 138]
			c.242G>T, p.Cys81Phe **в гетерозиготном состоянии**	**нет данных**	**не описан**
6.	**1 (3%)**	**1 (2,9%)**	***c.596T>C, p.Ile199Thr*** **в гетерозиготном состоянии**	**0,006%**	[68, 124]
7.	**1 (3%)**	**1 (2,9%)**	***c.374G>A, p.Cys125Tyr*** **в гетерозиготном состоянии**	**нет данных**	[108]
8.	**1 (3%)**	**1 (2,9%)**	***c.184T>A, p.Cys62Ser*** **в гетерозиготном состоянии**	**нет данных**	**не описан**
9.	**1 (3%)**	**2 (5,7%)**	***c.472+6C>T (p.?)*** **в гетерозиготном состоянии**	**0,003%**	[108]
			c.362G>A, p.Arg121Gln **в гетерозиготном состоянии**	**1,5%**	[24, 48, 138]
10.	**1 (3%)**	**1 (2,9%)**	***c.194-14G>A p.?*** **в гетерозиготном состоянии**	**0,02%**	[180]

Таблица 20. Генотипический портрет пациента с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *TNFRSF1A*.

Диагноз до проведения молекулярно-генетического исследования	**Число пациентов n=33, абс (%)**	**Диагноз после получения результатов молекулярно-генетического исследования**	**Метод выполнения молекулярно-генетического исследования**				**Интерпретация результатов молекулярно-генетического исследования**	**Число пациентов**
			Панель 83 гена	**Панель 15 генов**	**Частичный анализ гена *TNFRSF1A***	**Полный анализ гена *TNFRSF1A***		
Юношеский артрит с системным началом	27 (81,8%)	АВЗ	7/27 (26%)	6/27 (22,2%)	8/27 (29,6%)	-	Вариант с низкой пенетрантностью	21
			1/27 (3,7%)	-	-	-	Вариант неопределенной значимости + Вариант с низкой пенетрантностью	1
			1/27 (3,7%)	-	-	-	Патогенный вариант + Вариант с низкой пенетрантностью	1
			1/27 (3,7%)	1/27 (3,7%)	1/27 (3,7%)	1/27 (3,7%)	Вероятно патогенный вариант	4
Юношеский полиартрит, серонегативный по РФ	4 (12,1%)		2/4 (50%)	1/4 (25%)	1/4 (25%)	-	Вариант неопределенной значимости	2
							Вариант с низкой пенетрантностью	2
Пауциартикулярный юношеский артрит	1 (3%)		-	1/1 (100%)	-	-	Вариант с низкой пенетрантностью	1
Юношеский анкилозирующий спондилит	1 (3%)		-	-	1/1 (100%)	-	Вариант с низкой пенетрантностью	1

Диагнозы, установленные пациентам с вариантами в гене TNFRSF1A

Всем пациентам с вариантами в гене *TNFRSF1A* первоначально установлен диагноз ЮА: 27/33 (82%) – юношеский артрит с системным началом, 4/33 (12%) – юношеский полиартрит, серонегативный по РФ, 1/33 (3%) – юношеский анкилозирующий спондилит и 1/33 (3%) – пауциртикулярный юношеский артрит (табл. 20).

4.3. Фенотипический портрет пациента с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *TNFRSF1A*

Клинические проявления, наблюдавшиеся исключительно у пациентов, у которых впоследствии выявлены варианты в гене *TNFRSF1A* включали: приступообразную лихорадку – у 16/33 (48,5%), боль в животе – у 10/33 (30,3%), клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта – у 9/33 (27,3%): диарею с патологическими примесями – у 2/33 (6,1%), диарею без примесей – у 4/33 (12,1%), рвоту – у 2/33 (6,1%), поражение глаз (увеит и ангиопатия сетчатки) – у 8/33 (24,2%), перикардит – у 5/33 (15,1%), боль в грудной клетке – у 4/33 (12,1%), тугоухость – у 3/33 (9,1%), периорбитальный отек – у 3/33 (9,1%), отставание в психо-речевом развитии – у 2/33 (6,1%), асептический менингит – у 1/33 (3%) и гидроцефалию – у 1/33 (3%) пациентов.

Индивидуальный набор симптомов, выявленный у каждого пациента с АВЗ, ассоциированном с вариантами гене *TNFRSF1A*, представлен на рис. 6.

Пациент 1.

— непрерывная фебрильная лихорадка, полиартрит, миалгии, ангиопатия сетчатки и изменения ЖКТ по данным эндоскопического исследования (гастрит + бульбит) в дебюте заболевания – у 1(3%) пациента. Установлен диагноз юношеский полиартрит, серонегативный по РФ. Лихорадка трансформировалась в приступообразную (до 3-х приступов в месяц) с длительностью приступов более 7 дней. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 2,24 и 0,44 г. от дебюта и установления диагноза ЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене

TNFRSF1A – c.596T>C (p.Ile199Thr) в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 2.

— приступообразная (2 приступа в месяц) субфебрильная лихорадка, полиартрит, мелкопятнистая сыпь, асептический менингит, головная боль, клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта (жидкий стул) в дебюте заболевания – у 1 (3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов лихорадки увеличилась до 3-х в месяц. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру с частичным анализом гена *TNFRSF1A* выполнено через 4,9 и 4,7 г. от дебюта и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 3.

— непрерывная субфебрильная лихорадка, олигоартрит, везикулезная сыпь, лимфаденопатия, перикардит, боли в грудной клетке, периорбитальный отек, афтозный стоматит на момент дебюта заболевания – у 1(3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Лихорадка трансформировалась в приступообразную (до 3-х приступов в месяц) с длительностью приступов до 5-6 дней и приобрела фебрильный характер. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 15 генов выполнено через 0,96 и 0,7 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 4.

– приступообразная (2 приступа в месяц) пиретическая лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, полиартрит, мелкопятнистая сыпь, гепатоспленомегалия, отставание в психо-речевом развитии, миалгии, жидкий стул с примесью крови, перикардит, плеврит, боли в грудной клетке, афтозный стоматит на момент дебюта заболевания – у 1(3%) пациента. Установлен диагноз

сЮА. Число приступов оставалось прежним, однако длительность приступа увеличилась до 7 дней и более, а лихорадка приняла фебрильный характер. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру с частичным анализом гена *TNFRSF1A* выполнено через 7,15 и 3,34 г. от дебюта заболевания и установления диагноза ЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 5.

— непрерывная фебрильная лихорадка, олигоартрит, гепатомегалия, изменения по данным эндоскопии (бульбит + дуоденит), жидкий стул с примесью крови и боли в животе на момент дебюта заболевания – у 1(3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Лихорадка трансформировалась в приступообразную (до 3-х приступов в месяц) с длительностью приступов 5-6 дней и приобрела пиретический характер. Сохранялся жидкий стул с примесями крови, после проведения эндоскопического исследования выявлен эрозивный илеит и дуоденит. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру с частичным анализом гена *TNFRSF1A* выполнено через 6,56 и 6,06 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гомозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 6.

—— непрерывная фебрильная лихорадка, олигоартрит, крупнопятнистая сыпь, гепатомегалия, лимфаденопатия, миалгии, перикардит, гастрит по данным эндоскопии, боли в грудной клетке, головная боль на момент дебюта заболевания – у 1(3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Лихорадка трансформировалась в приступообразную (4 приступа в месяц) с длительностью приступов 5-6 дней. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 15 генов выполнено через 3,74 и 3,59 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, выявлен вариант

неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 7.

— приступообразная (3 приступа в месяц) пиретическая лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, олигоартрит, пятнисто-папулезная сыпь, гепатомегалия, лимфаденопатия, перикардит, боли в грудной клетке на момент дебюта заболевания – у 1(3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число и длительность приступов остались прежними, но лихорадка приобрела фебрильный характер. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру с частичным анализом гена *TNFRSF1A* выполнено через 0,61 и 0,46 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 8.

— приступообразная (более 4-х приступов в месяц) субфебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, олигоартрит, гепатомегалия, лимфаденопатия, миалгии, боли в животе, головная боль и двусторонний увеит на момент дебюта заболевания – у 1 (3%) пациента. Установлен диагноз юношеский полиартрит, серонегативный по РФ. Число приступов лихорадки сократилось до 3-х в месяц. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 6,74 и 0,08 г. от дебюта заболевания и от установления диагноза ЮА, соответственно, выявлено 2 варианта в гене *TNFRSF1A*: патогенный – *c.242G>T (p.Cys81Phe)* в гетерозиготном состоянии и вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз TRAPS**.

Пациент 9.

— приступообразная (до 4 приступов в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, олигоартрит, крупнопятнистая сыпь,

гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, боли в животе, головная боль на момент дебюта заболевания – у 1 (3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов сократилось до 3-х в месяц, характер и длительность остались прежними. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру с полным анализом гена *TNFRSF1A* выполнено через 1,55 и 1,29 г. от дебюта заболевания и установления диагноза ЮА, соответственно, выявлен вероятно патогенный вариант в гене *TNFRSF1A – c.792delT (p.Lys265Serfs*87)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз TRAPS**.

Пациент 10.

— приступообразная (до 4-х приступов в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, олигоартрит, пятнисто-папулезная сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, миалгии, жидкий стул, боли в животе, периорбитальный отек в дебюте заболевания на момент дебюта заболевания – у 1(3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Приступы лихорадки, ее характер и длительность остались прежними. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 0,39 и 0,07 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 11.

— приступообразная (2 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, суставной синдром (олигоартрит), лимфаденопатия, миалгии, спленомегалия, желудочно-кишечные проявления (диарея), боли в животе, отставание в психо-речевом развитии в дебюте на момент дебюта заболевания – у 1 (3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов лихорадки увеличилось до 4-х в месяц, длительность и характер лихорадки остались неизменным. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 15 генов выполнено через 0,76 и 0,24 г. от дебюта заболевания и установления

диагноза сЮА, соответственно, выявлен вероятно патогенный вариант в гене *TNFRSF1A – c.337_339del (p.Glu113del)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз TRAPS**.

Пациент 12.

— непрерывная субфебрильная лихорадка, спленомегалия, боли в животе, рвота и жидкий стул на момент дебюта заболевания – у 1 (3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Лихорадка трансформировалась в приступообразную (3 приступа в месяц) с длительностью приступов 5-6 дней и приобрела пиретический характер. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 3,73 и 0,08 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 13.

— приступообразная (до 4-х приступов в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, олигоартрит, пятнисто-папулезная сыпь, гастрит по данным эндоскопии, вторичный гемофагоцитарный синдром, головная боль, тугоухость на момент дебюта заболевания – у 1 (3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов лихорадки сократилось до 3-х в месяц, длительность и характер лихорадки остались неизменными. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 0,3 и 0,22 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 14.

— непрерывная фебрильныя лихорадка, активный суставной синдром (олигоартрит), мелкопятнистая сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, миалгии, гастрит по данным эндоскопии, головная боль и гидроцефалия на

момент дебюта заболевания – у 1(3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Лихорадка трансформировалась в приступообразную (3 приступа в месяц), характер и длительность остались прежними. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру с частичным анализом гена *TNFRSF1A* выполнено через 1,97 и 1,95 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вероятно патогенный вариант в гене *TNFRSF1A – c.374G>A (p.Cys125Tyr)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз TRAPS**.

Пациент 15.

— непрерывная фебрильная лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь, изменения по данным эндоскопии (гастрит), перикардит, гепатомегалия, головная боль на момент дебюта заболевания – у 1(3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Лихорадка трансформировалась в приступообразную – 3 приступа в месяц, с длительностью более 7 дней. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 15 генов выполнено через 5,65 и 3,85 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 16.

— приступообразная (3 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 1-3 дня, полиартрит, мелкопятнистая сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, гастрит по данным эндоскопии, двусторонний увеит на момент дебюта заболевания – у 1 (3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов и характер лихорадки остались прежними, однако длительность приступов увеличилась до 7 дней. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 15 генов выполнено через 6,47 и 5,88 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА**,** соответственно, выявлен вариант

неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 17.

— непрерывная фебрильная лихорадка, активный полиартрикулярный суставной синдром, гепатомегалия, двусторонний увеит и изменения по данным эндоскопии (гастрит) на момент дебюта заболевания – у 1 (3%) пациента. Установлен диагноз юношеский полиартрит, серонегативный по РФ. Лихорадка трансформировалась в приступообразную (до 3-х раз в месяц) с длительностью приступов более 7 дней. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 15 генов выполнено через 3,55 и 3,03 г. от дебюта заболевания и установления диагноза ЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 18.

— приступообразная (2 раза в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов до 5-6 дней, мелкопятнистая сыпь, олигоартрит гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, изменения по данным эндоскопического исследования (гастрит) и жидкий стул на момент дебюта заболевания – у 1 (3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов увеличилось до 3 раз в месяц, но длительность приступа и характер лихорадки остались прежними. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 15 генов выполнено через 10,43 и 0,09 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 19.

— непрерывная фебрильная лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь, олигоартрит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, миалгии и гастрит по

данным эндоскопического исследования на момент дебюта заболевания – у 1(3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Лихорадка трансформировалась в приступообразную – 3 раза в месяц, с длительностью приступов более 7 дней. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 0,24 и 0,1 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлено 2 варианта неопределенной значимости в гене *TNFRSF1A – c.472+6C>T (p.?)* и *362G>A (p.Arg121Gln),* оба в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 20.

— непрерывная фебрильная лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь, гепатомегалия, лимфаденопатия, гастрит по данным эндоскопического исследования ЖКТ, рвота на момент дебюта заболевания – у 1(3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Лихорадка трансформировалась в приступообразную (до 3-х раз в месяц) с длительностью приступов более 7 дней. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 5,26 и 5,0 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 21.

— непрерывная фебрильная лихорадка, гепатомегалия, изменения по данным эндоскопического исследования (гастрит) на момент дебюта заболевания – у 1 (3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Лихорадка трансформировалась в приступообразную с частотой приступов 3 раза в месяц, длительностью - 5-6 дней. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 1,59 и 0,12 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вероятно патогенный вариант в гене *TNFRSF1A* –

c.184T>A (p.Cys62Ser) в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз TRAPS**.

Пациент 22.

— непрерывная субфебрильная лихорадка, олигоартрит, крупнопятнистая сыпь, гастрит и головная боль на момент дебюта заболевания – у 1(3%) пациента. Установлен диагноз юношеский анкилозирующий спондилит (ЮАС). Лихорадка трансформировалась в приступообразную (до 3-х раз в месяц) с длительностью приступов 5-6 дней. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру с частичным анализом гена *TNFRSF1A* выполнено через 0,24 и 0,11 г. от дебюта заболевания и установления диагноза ЮАС, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 23.

— приступообразная (до 4 раз в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов более 7 дней, олигоартрит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, миалгия, плеврит, рвота и головная боль – у 1(3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Лихорадка трансформировалась в приступообразную (до 3-х раз в месяц) с длительностью приступов 5-6 дней. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру с частичным анализом гена *TNFRSF1A* выполнено через 0,74 и 0,13 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 24.

— приступообразная (более 4-х раз в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, активный суставной синдром (олигоартрит), пятнисто-папулезная сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, миалгии и головная боль – у 1 (3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Характер лихорадки не изменился. Молекулярно-генетическое исследование методом

секвенирования по Сэнгеру с частичным анализом гена *TNFRSF1A* выполнено через 6,46 и 6,16 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 25.

— приступообразная (до 3-х приступов в месяц) фебрильная лихорадка с длительность приступов 5-6 дней, мелкопятнистая сыпь, гепатомегалия, и головная боль на момент дебюта заболевания – у 1 (3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Лихорадка трансформировалась в непрерывную. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру с частичным анализом гена *TNFRSF1A* выполнено через 0,67 и 0,06 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 26.

— непрерывная фебрильная лихорадка, гепатомегалия, спленомегалия, миалгии и головная боль на момент дебюта заболевания – у 1 (3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Характер лихорадки не изменился. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру с частичным анализом гена *TNFRSF1A* выполнено через 0,04 и 0,01 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 27.

— непрерывная фебрильная лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь, олигоартрит, гепатомегалия и головная боль на момент дебюта заболевания – у 1(3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Лихорадка трансформировалась в приступообразную (до 3-х раз в месяц) с длительностью приступов 5-6 дней. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру с

частичным анализом гена *TNFRSF1A* выполнено через 1,55 и 1,33 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 28.

— непрерывная фебрильная лихорадка, мелкопятнистая сыпь, полиартрит, гепатомегалия, лимфаденопатия на момент дебюта заболевания – у 1 (3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Лихорадка трансформировалась в приступообразную (3 раза в месяц) с длительностью приступов 5-6 дней и приобрела пиретический характер. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру с частичным анализом гена *TNFRSF1A* выполнено через 0,19 и 0,06 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 29.

— приступообразная (1 раз в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, олигоартрит, спленомегалия, односторонний увеит и головная боль на момент дебюта заболевания – у 1(3%) пациента. Установлен диагноз пауциартикулярный юношеский артрит. Число приступов увеличилось до 3-х раз в месяц, длительность и характер лихорадки остались прежними. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 15 генов выполнено через 0,72 и 0,5 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

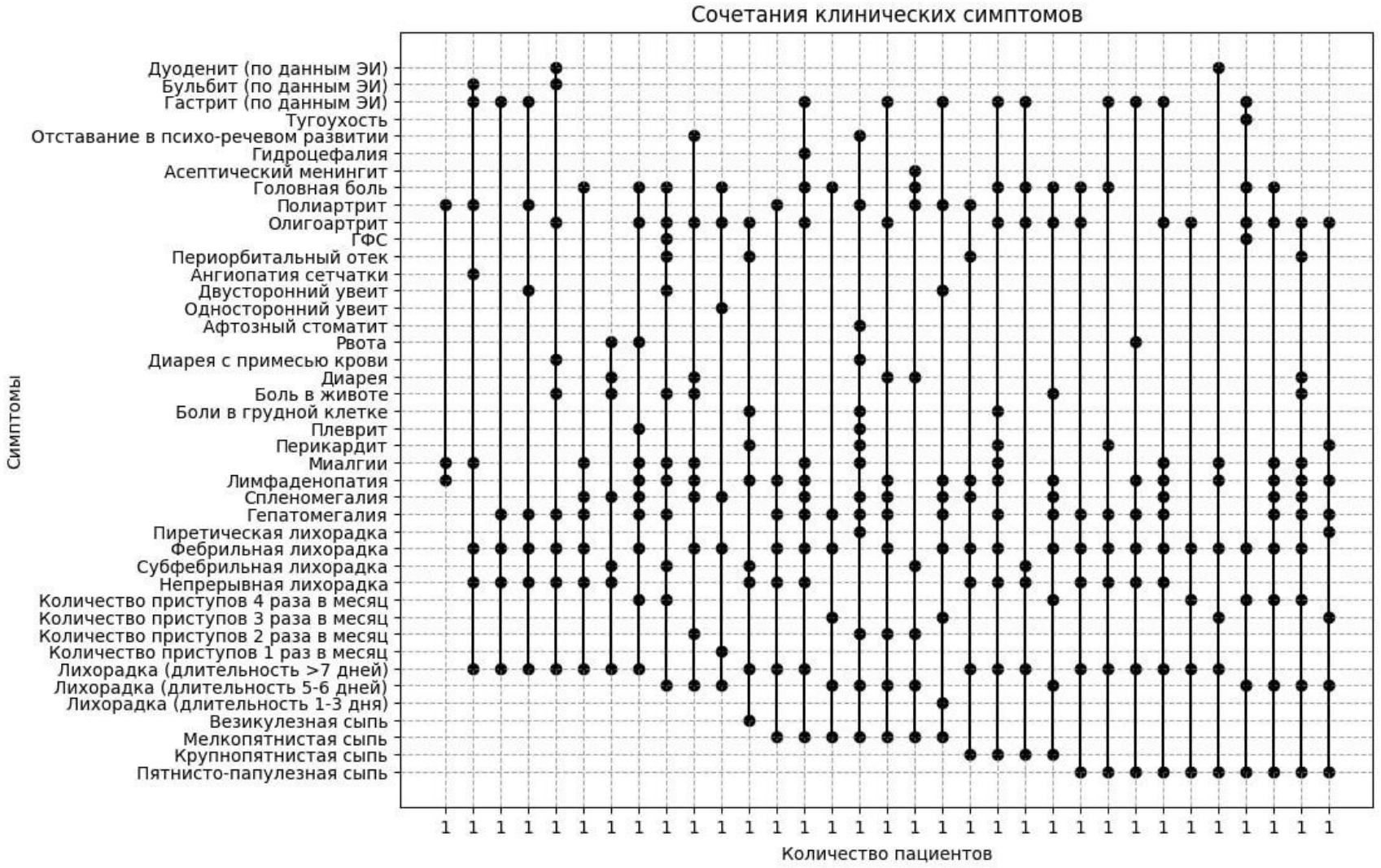


Рисунок 6. Сочетание клинических проявлений у пациентов с диагнозом АВЗ, ассоциированным с вариантами в гене *TNFRSF1A*, на момент дебюта заболевания (n=33).

Пациент 30.

— приступообразная (3 раза в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов более 7 дней, пятнисто-папулезная сыпь, миалгии, лимфаденопатия и изменения ЖКТ по данным эндоскопического исследования (дуоденит) на момент дебюта заболевания – у 1 (3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Характер, частота и длительность лихорадки остались прежними. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру с частичным анализом гена *TNFRSF1A* выполнено через 0,99 и 0,03 г. от дебюта заболевания и установления установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 31.

— непрерывная фебрильная лихорадка, крупнопятнистая сыпь полиартикулярный суставной синдром, лимфаденопатия, спленомегалия и периорбитальный отек – у 1(3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Характер, частота и длительность лихорадки не изменились. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру с частичным анализом гена *TNFRSF1A* выполнено через 0,59 и 0,08 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 32.

— отсутствие лихорадки, полиартрит, миалгии и лимфаденопатия на момент дебюта заболевания – у 1 (3%) пациента. Установлен диагноз юношеский полиартрит, серонегативный по РФ. В дальнейшем манифестировала приступообразная фебрильная лихорадка, с частотой приступов 3 раза в месяц и длительностью более 7 дней. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 2,74 и 2,65 г. от дебюта заболевания и установления диагноза ЮИА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене

TNFRSF1A – c.194-14G>A (p.?) в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 33.

— приступообразная (4 раза в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 7 дней, пятнисто-папулезная сыпь и олигоартрит на момент дебюта заболевания – у 1 (3%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Характер, частота и длительность лихорадки остались прежними. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 0,42 и 0,28 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант неопределенной значимости (VUS) в гене *TNFRSF1A – c.362G>A (p.Arg121Gln)* в гетерозиготном состоянии. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

4.4. Генотипический портрет пациента с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *NLRP3*

Генотипический портрет пациента с аутовоспалительным заболеванием, ассоциирванным с вариантами в гене *NLRP3*, представлен в табл. 21 и 22.

По результатам молекулярно-генетического исследования у 13 пациентов выявлено большое разнообразие вариантов гена *NLRP3*, из них у 3/13 (23%) – патогенный, у 10/13 (77%) – варианты неопределенной значимости и/или неизвестной патогенности (табл. 21).

Патогенный вариант гена *NLRP3* выявлен у 3/13 (23%) пациентов*:* у 2/13 (15,3%), путем высокопроизводительного секвенирования нового поколения с использованием панели из 83 генов, у 1/13 (7,7%) – методом секвенирования по Сэнгеру с полным анализом гена *NLRP3*.

У 10/13 (77%) выявлены варианты неопределенной значимости (VUS): у 1/13 (7,7%) – путем проведения секвенирования клинического экзома; у 5/13 (38,5%) – панели из 83 генов, у 2/13 (15,3%) – панели из 15 генов, у 2/13 (15,3%) – методом секвенирования по Сэнгеру с полным анализом гена *NLRP3* (табл. 21, 22).

Таблица 21. Варианты гена *NLRP3*, выявленные по данным молекулярно-генетического исследования, у пациентов, госпитализированных в ревматологическое отделение с лихорадочным синдромом и диагнозом ЮА.

№	Число пациентов n=13, абс (%)	Число вариантов n=13, абс (%)	Нуклеотидный и белковый варианты гена *NLRP3* (NM_001243133.2)	Популяционная частота минорного аллеля, gnomAD v.4.1.0	Описание в литературе у пациентов с АВЗ
1.	**1 (7,7%)**	**1 (7,7%)**	***c.796C>T, p.Leu266Phe*** **в гетерозиготном состоянии**	**нет данных**	[45, 204]
2.	**1 (7,7%)**	**1 (7,7%)**	***c.2167C>A, p.Leu723Ile*** **в гетерозиготном состоянии**	**нет данных**	**не описан**
3.	**1 (7,7%)**	**1 (7,7%)**	***c.1316C>T,p.Ala439Val*** **в гетерозиготном состоянии**	**0,0002%**	[201, 203]
4.	**1 (7,7%)**	**1 (7,7%)**	***c.404G>A, p.Arg135His*** **в гетерозиготном состоянии**	**0,03%**	[28, 116]
5.	**1 (7,7%)**	**1 (7,7%)**	***c.1985T>C, p.Met662Thr*** **в гетерозиготном состоянии**	**нет данных**	[211, 212]
6.	**1 (7,7%)**	**1 (7,7%)**	***c.937A>G, p.Ile313Val*** **в гетерозиготном состоянии**	**0,02%**	[144, 195]
7.	**2 (15,3%)**	**2 (15,3%)**	***c.208G>A,p.Val70Met*** **в гетерозиготном состоянии**	**0,04%**	[50, 118]
8.	**1 (7,7%)**	**1 (7,7%)**	***c.1079T>A, p.Leu360Gln*** **в гетерозиготном состоянии**	**0,007%**	[40]
9.	**3 (23%)**	**3 (23%)**	***c.592G>A, p.Val198Met*** **в гетерозиготном состоянии**	**0,8%**	[34, 209]
10.	**1 (7,7%)**	**1 (7,7%)**	***c.2855C>T, p.Thr952Met*** **в гетерозиготном состоянии**	**0,09%**	[35, 189]

Таблица 22. Генотипический портрет пациента с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *NLRP3*.

Диагноз до проведения молекулярно-генетического исследования	**Число пациентов n=13, абс (%)**	**Диагноз после получения результатов молекулярно-генетического исследования**	**Метод выполнения молекулярно-генетического исследования**				**Интерпретация результатов молекулярно-генетического исследования**	**Число пациентов n=13, абс (%)**
			Клинический экзом	**Панель 83 гена**	**Панель 15 генов**	**Полный анализ гена *NLRP3***		
Юношеский артрит с системным началом	13 (100%)	АВЗ	-	2/13 (15,3%)	-	1/13 (7,7%)	Патогенный вариант	3 (23%)
			1/13 (7,7%)	5/13 (38,5%)	2/13 (15,3%)	2/13 (15,3%)	Вариант неопределенной значимости	10 (77%)

Диагнозы, установленные пациентам с вариантами в гене NLRP3

Всем пациентам с вариантами в гене *NLRP3* до верификации диагноза АВЗ установлен диагноз системного ЮА (табл.22).

4.5. Фенотипический портрет пациента с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *NLRP3*

Клинические проявления, наблюдавшиеся исключительно у пациентов, у которых впоследствии выявлены варианты в гене *NLRP3,* включали: приступообразную лихорадку – у 13/13 (100%) пациентов, уртикарную сыпь – у 3/13 (23%), смешанную, крупнопятнистую и мелкопятнистую сыпь – по 1/13 (7,7%) пациенту, отставание в психо-речевом развитии – у 5/13 (38,5%), гидроцефалию – у 4/13 (30,8%), асептический менингит – у 2/13 (15,3%), тугоухость – у 2/13 (15,3%), боли в грудной клетке – у 2/13 (15,3%), поражение глаз (увеит и конъюнктивит) – у 2/13 (15,3%) и афтозный стоматит – у 1/13 (7,7%) пациентов.

Индивидуальный набор симптомов, выявленный у каждого пациента с АВЗ, ассоциированным с вариантами гене *NLRP3,* представлен на рис. 7.

Пациент 1.

— приступообразная (2 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 1-3 дня, полиартрит, двусторонний увеит, гепатомегалия в дебюте заболевания – у 1 (7,7%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов лихорадки осталось прежней, однако длительность приступов увеличилась до 5-6 дней, присоединилась крупнопятнистая сыпь. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования клинического экзома выполнено через 3,35 и 3,12 г. от дебюта и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант в гене *NLRP3* в гетерозиготном состоянии – *c.208 G>A (p.Val70Met),* описанный ранее у пациентов с АВЗ. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 2.

— приступообразная (2 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, мелкопятнистая сыпь,

гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, миалгии, перикардит, боли в грудной клетке, афтозный стоматит, диарея, головная боль, отставание в психо-речевом развитии, гемофагоцитарный синдром на момент дебюта заболевания – у 1 (7,7%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов лихорадки увеличилось до 3-х в месяц, длительность и характер лихорадки остались прежними. Сыпь трансформировалась в смешанную (пятнисто-папулезная и уртикарная). Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 10,32 и 9,85 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант в гене *NLRP3* в гетерозиготном состоянии – *c.1079T>A (p.Leu360Gln),* описанный ранее у пациентов с АВЗ. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 3.

— приступообразная (2 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, крупнопятнистая сыпь, полиартрит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, плеврит, боли в грудной клетке, головная боль, гидроцефалия, гемофагоцитарный синдром на момент дебюта заболевания – у 1 (7,7%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число, длительность приступов, характер лихорадки и сыпи оставались прежними. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 15 генов выполнено через 0,86 и 0,29 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, выявлен вариант в гене *NLRP3* в гетерозиготном состоянии – *c.937A>G (p.Ile313Val),* описанный ранее у пациентов с АВЗ. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 4.

— приступообразная (3 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 1-3 дня, уртикарная сыпь, олигоартрит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, миалгии на момент дебюта заболевания – у 1 (7,7%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов уменьшилось до 2-х в месяц, длительность лихорадки увеличилась до 5-6 дней,

а сыпь трансформировалась в крупнопятнистую. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 2,94 и 0,18 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант в гене *NLRP3* в гетерозиготном состоянии – *c.208G>A (p.Val70Met),* описанный ранее у пациентов с АВЗ. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 5.

— приступообразная (3 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 1-3 дня, уртикарная сыпь, олигоартрит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, миалгии, диарея, асептический менингит и отставание в психо-речевом развитии на момент дебюта заболевания – у 1 (7,7%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Лихорадка трансформировалась в субфебрильную, однако длительность, частота приступов, а также характер сыпи остались прежними. Сохранялся жидкий, повторился эпизод асептического менингита, появились головная боль и рецидивирующие конъюнктивиты. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 1,44 и 0,21 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен патогенный вариант в гене *NLRP3* в гетерозиготном состоянии –c.1985T>C (p.Met662Thr), описанный ранее у пациентов с АВЗ. **Верифицирован диагноз CAPS**.

Пациент 6.

— приступообразная (2 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 1-3 дня, уртикарная сыпь, полиартрит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, миалгии, диарея, асептический менингит, гидроцефалия, отставание в психо-речевом развитии и тугоухость на момент дебюта заболевания – у 1 (7,7%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Приступы лихорадки прекратились, суставной синдром вне активности, сохранялась уртикарная сыпь и неврологические симптомы (головная боль, гидроцефалия, отставание в психо-речевом развитии), а также тугоухость.

Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру с полным анализом гена *NLRP3* выполнено через 12,9 и 0,27 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант в гене *NLRP3* в гетерозиготном состоянии – *c.2167C>A (p.Leu723Ile),* не описанный ранее у пациентов с АВЗ. **Верифицирован диагноз CAPS**.

Пациент 7.

— приступообразная (3 приступа в месяц) субфебрильная лихорадка с длительностью приступов более 7 дней, пятнисто-папулезная сыпь, полиартрит, гепатомегалия, лимфаденопатия, перикардит и головная боль на момент дебюта заболевания – у 1 (7,7%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов сократилось до 2-х в месяц, длительность приступов - до 5-6 дней, характер лихорадки и сыпи остались прежними, присоединился перикардит. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 4,98 и 4,52 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант в гене *NLRP3* в гетерозиготном состоянии – *c.404G>A (p.Arg135His),* описанный ранее у пациентов с АВЗ. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 8.

— приступообразная (1 приступ в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов более 7 дней, пятнисто-папулезная сыпь, олигоартрит, лимфаденопатия, перикардит, плеврит и головная боль на момент дебюта заболевания – у 1 (7,7%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Приступы лихорадки, ее характер и длительность, а также характер сыпи остались прежними. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 1,06 и 0,91 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант в гене *NLRP3* в гетерозиготном состоянии – *c.592G>A (p.Val198Met),* описанный ранее у пациентов с АВЗ. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

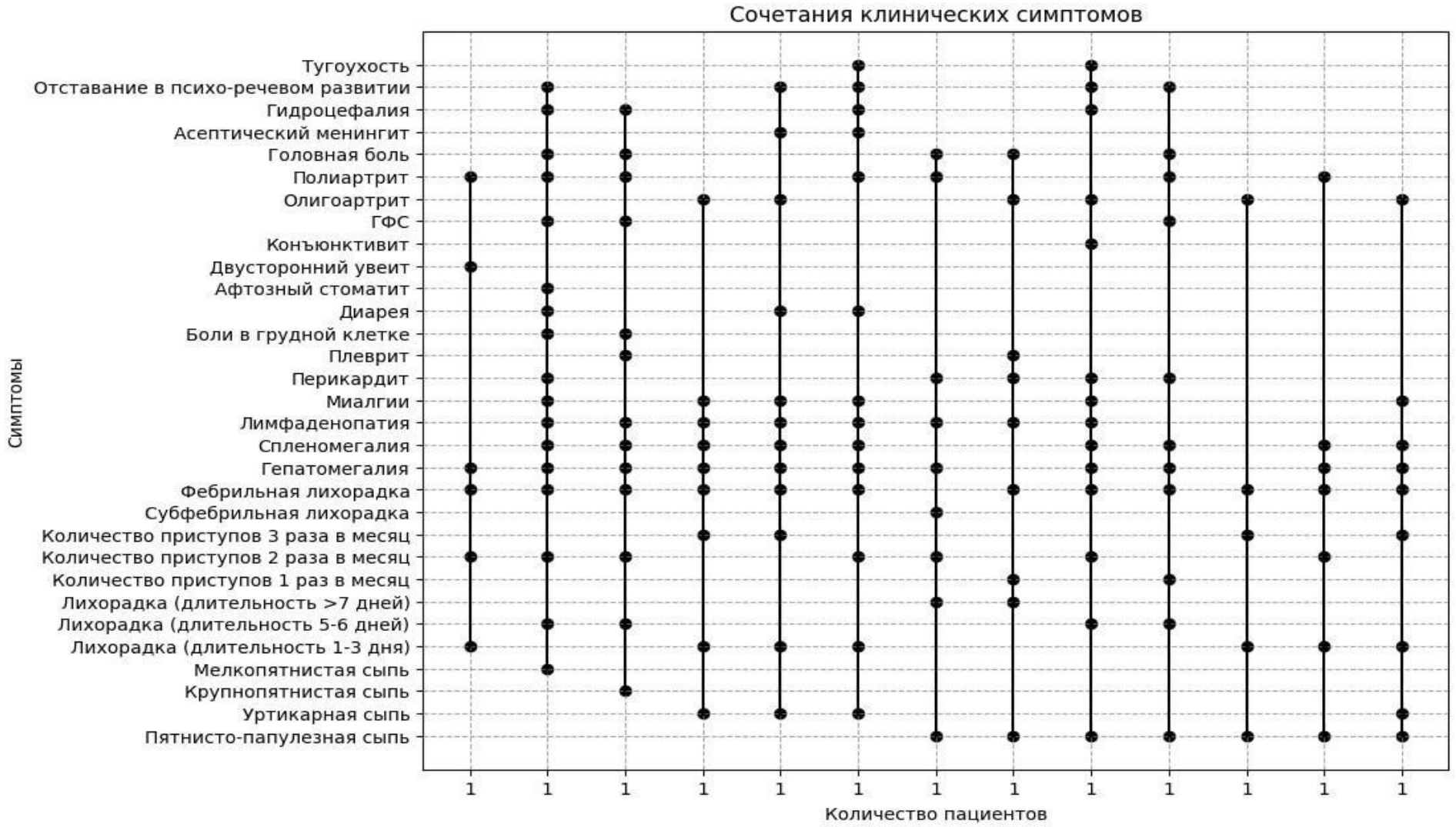


Рисунок 7. Сочетание клинических проявлений у пациентов с диагнозом АВЗ, ассоциированным с вариантами в гене *NLRP3*, на момент дебюта заболевания (n=13).

Пациент 9.

— приступообразная (2 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, олигоартрит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, миалгии, перикардит, конъюнктивит, гидроцефалия, отставание в психо-речевом развитии и тугоухость в дебюте заболевания – у 1 (7,7%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Приступы лихорадки, ее характер и длительность остались прежними. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру с полным анализом гена *NLRP3* выполнено через 2,09 и 0,59 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен патогенный вариант в гене *NLRP3* в гетерозиготном состоянии – c.796C>T (p.Leu266Phe), описанный ранее у пациентов с АВЗ. Верифицирован диагноз **CAPS**.

Пациент 10.

— приступообразная (1 раз в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, пятнисто-папулезная сыпь, полиартрит, гепатоспленомегалия, перикардит, гемофагоцитарный синдром, головная боль и отставание в психо-речевом развитии на момент дебюта заболевания – у 1 (7,7%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов лихорадки увеличилось до 2-х в месяц, длительность осталась прежней, характер лихорадки изменился на пиретическую, сыпь отсутствовала. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру с полным анализом гена *NLRP3* выполнено через 0,48 и 0,41 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант в гене *NLRP3* в гетерозиготном состоянии *–c.2855C>T (p.Thr952Met),* описанный ранее у пациентов с АВЗ. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 11.

— приступообразная (3 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 1-3 дня, пятнисто-папулезная сыпь, олигоартрит на момент дебюта заболевания – у 1 (7,7%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов увеличилось до 4-х в месяц, длительность - до 5-6 дней,

характер лихорадки и сыпи остались прежними. Появились гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, рецидивирующие конъюнктивиты. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 2,93 и 2,75 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен патогенный вариант в гене *NLRP3* в гетерозиготном состоянии – *c.1316C>T (p.Ala439Val),* описанный ранее у пациентов с АВЗ. **Верифицирован диагноз CAPS**.

Пациент 12.

— приступообразная (2 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 1-3 дня, пятнисто-папулезная сыпь, полиартрит, гепатоспленомегалия – у 1 (7,7%) пациента на момент дебюта заболевания. Установлен диагноз сЮА. Число приступов сократилось до 1-го в месяц, длительность приступов, характер лихорадки и сыпи остались прежними. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 15 генов выполнено через 1,13 и 1,11 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА**,** соответственно, выявлен вариант в гене *NLRP3* в гетерозиготном состоянии – *c.592G>A (p.Val198Met),* описанный ранее у пациентов с АВЗ. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

Пациент 13.

— приступообразная (3 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 1-3 дня, смешанная сыпь (уртикарная и пятнисто-папулезная), олигоартрит, гепатоспленомегалия и миалгии на момент дебюта заболевания – у 1 (7,7%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов, их длительность, характер лихорадки и сыпи остались прежними. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 0,29 и 0,27 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно, выявлен вариант в гене *NLRP3* в гетерозиготном состоянии – *c.592G>A*

(p.Val198Met), описанный ранее у пациентов с АВЗ [36,37]. **Верифицирован диагноз АВЗ**.

4.6. Генотипический портрет пациента с недифференцированным аутовоспалительным заболеванием и вариантами в других генах, ассоциированных с аутовоспалением

Генотипический портрет пациента с недифференцированным аутовоспалительным заболеванием и вариантами в других генах, ассоциированных с аутовоспалением, представлен в табл. 23 и 24.

По результатам молекулярно-генетического исследования у 26 пациентов выявлено большое разнообразие в генах, ассоциированных с аутовоспалением, из них у 1/26 (3,8%) – патогенный, у 1/26 (3,8%) – вероятно патогенный, у 20/26 (77%) – варианты неопределенной значимости (VUS), у 4/26 (15,3%) – вероятно доброкачественные (табл. 23).

Патогенный вариант гена *TREX1* (c.914A>G, p.Y305C) выявлен у 1/26 (3,8%) пациентов методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения с использованием панели из 83 генов. Вероятно патогенный вариант гена *NFAT5* (c.74-1G>C) выявлен у 1/26 (3,8%) пациентов методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения с использованием панели из 83 генов.

У 20/26 (77%) пациентов выявлены варианты неопределенной значимости (VUS): у 1/26 (3,8%) – путем проведения секвенирования клинического экзома; у 1/26 (3,8%) – полного секвенирования экзома, у 13/26 (50%) – панели из 83 генов, у 5/26 (19,2%) – панели из 15 генов. Вероятно, доброкачественные варианты выявлены у 4/26 (15,3%) пациентов: у 3/26 (11,5%) – путем высокопроизводительного секвенирования нового поколения с использованием панели из 83 генов, у 1/26 (3,8%) – панели из 15 генов (табл. 23, 24).

Таблица 23. Варианты генов, ассоциированных с аутовоспалением, выявленные по данным молекулярно-генетического исследования, у пациентов, госпитализированных в ревматологическое отделение с лихорадочным синдромом и диагнозом сЮА.

Число вариантов n=36, абс (%)	Выявленный ген	Нуклеотидный и белковый варианты генов	Популяционная частота минорного аллеля, gnomAD v.2.1.1	Описание в литературе у пациентов с АВЗ
1 (2,8%)	***IL10*** **(NM_000572.3)**	***c.43G>A, p.G15R***	**0,2%**	[96, 117]
3 (8,3%)	***NLRP12*** **(NM_144687.4)**	***c.910C>T, p.H304Y***	**0,4%**	[98, 128]
		c.1316T>A, p.L439Q	**0,06%**	[149]
		c.1659G>C, p.R553S	**нет данных**	**не описан**
1 (2,8%)	***STAT2*** **(NM_005419.4)**	***c.2473G>T, p.G825C***	**1,6%**	[80, 193]
5 (13,9%)	***LPIN2*** **(NM_001375808.2)**	***c.1489G>A, p.E497K***	**0,03%**	[81, 120]
		c.2621G>T, p.C874F	**0,1%**	[19, 72]
		c.1510C>T, p.L504F	**0,3%**	[36, 55]
		c.1814C>T, p.S605L	**0,002%**	[213]
		c.1456+4C>G	**0,01%**	**не описан**
2 (5,6%)	***NLRC4*** **(NM_001199138.2)**	***c.1550G>C, p.C517S;***	**0,003%**	**не описан**
		c.928C>T, p.R310*	**0,02%**	[154, 187]
3 (8,3%)	***PSMB8*** **(NM_148919.4)**	***c.22G>A, p.G8R***	**0,02%**	[78, 125]
		c.392T>C, p.L131P	**0,0004%**	**не описан**
		c.220_222delinsTCA, p.T74S	**отсутствует**	[125]
1 (2,8%)	***PRF1*** **(NM_001083116.3)**	***c.368G>A , p.R123H***	**0,05%**	[46, 184]

Таблица 23. Варианты генов, ассоциированных с аутовоспалением, выявленные по данным молекулярно-генетического исследования, у пациентов, госпитализированных в ревматологическое отделение с лихорадочным синдромом и диагнозом сЮА.

Число вариантов n=36, абс (%)	Выявленный ген	Нуклеотидный и белковый варианты генов	Популяционная частота минорного аллеля, gnomAD v.2.1.1	Описание в литературе у пациентов с АВЗ
1 (2,8%)	***CARD14* (NM_001366385.1)**	***c.1772C>T, p.T591M***	**0,07%**	[91, 157]
2 (5,6%)	***IFIH1* (NM_022168.4)**	***c.1865C>T, p.A622V***	**0,005%**	[72, 188]
		c.229C>T, p.R77W	**0,07%**	[33, 193]
3 (8,3%)	***LYST* (NM_000081.4)**	***c.7385C>A, p.A2462E***	**0,04%**	[222]
		c.6710A>C , p.Q2237P	**0,1%**	[87, 222]
		c.7870C>T, p.R2624W	**0,3%**	**[66, 135]**
1 (2,8%)	***NFAT5* (NM_138713.4)**	***c.74-1G>C***	**нет данных**	**не описан**
1 (2,8%)	***COPA* (NM_004371.4)**	***c.1531A>G, p.I511V***	**нет данных**	**не описан**
2 (5,6%)	***PLCG2* (NM_002661.5)**	***c.1506G>C, p.K502N***	**нет данных**	**не описан**
		c.1063T>A, p.C355S	**нет данных**	**не описан**
1 (2,8%)	***IL23R* (NM_144701.3)**	***c.445G>A, p.G149R***	**0,7%**	[133, 143]
1 (2,8%)	***STXBP2* (NM_001272034.2)**	***c.398G>A, p.R133H***	**0,06%**	[114, 223]
2 (5,6%)	***LACC1* (NM_153218.4)**	***c.632A>G, p.N211S***	**0,0008%**	**не описан**
		c.988_990del, p.I330del	**0,0008%**	[31, 158]
1 (2,8%)	***PTHR1* (NM_000316.3)**	***c.448C>T, p.R150C***	**0.2%**	[54, 167]
1 (2,8%)	***STAT4* (NM_003151.4)**	***c.383A>T, p.E128V***	**0.1%**	[152, 170]
1 (2,8%)	***TNFRSF1B* (NM_001066.3)**	***c.613C>G, p.P205A***	**0.2%**	[141, 163]
1 (2,8%)	***TNFAIP3* (NM_001270508.2)**	***c.1217A>T*, p.E406V**	**нет данных**	**не описан**
1 (2,8%)	***TREX1* (NM_033629.6)**	***c.914A>G, p.Y305C***	**0.01%**	[66, 130]
1 (2,8%)	***SLC7A7* (NM_003982.4)**	***c.1400A>T, p.K467M***	**0.3%**	[163]

Таблица 24. Генотипический портрет пациента с недифференцированным аутовоспалительным заболеванием.

Диагноз до проведения молекулярно-генетического исследования	Число пациентов n=26, абс (%)	Диагноз после получения результатов молекулярно-генетического исследования	Метод выполнения молекулярно-генетического исследования				Интерпретация результатов молекулярно-генетического исследования	Число пациентов n=26, абс (%)
			Клинический экзом	Полный экзом	Панель 83 гена	Панель 15 генов		
Юношеский артрит с системным началом	26 (100%)	АВЗ	-	-	1/26 (3,8%)	-	Патогенный Вариант	1 (3,8%)
			-	-	1/26 (3,8%)	-	Вероятно патогенный вариант	1 (3,8%)
			1/26 (3,8%)	1/26 (3,8%)	13/26 (50%)	5/26 (19,2%)	Вариант неопределенной значимости	20 (77%)
			-	-	3/26 (11,5%)	1/26 (3,8%)	Вероятно доброкачественный вариант	4 (15,3%)

Диагнозы, установленные пациентам с недифференцированным аутовоспалительным заболеванием и вариантами в других генах, ассоциированных с аутовоспалением.

Всем пациентам с недифференцированным аутовоспалительным заболеванием и вариантами в других генах, ассоциированных с аутовоспалением, до верификации диагноза АВЗ установлен диагноз системного ЮА (табл. 24).

4.7. Фенотипический портрет пациента с недифференцированным аутовоспалительным заболеванием и вариантами в других генах, ассоциированных с аутовоспалением.

Клинические проявления, зарегистрированные исключительно у пациентов, у которых впоследствии выявлены варианты в генах, ассоциированных с аутовоспалением, включали: приступообразную лихорадку – у 26/26 (100%), эритематозную сыпь – у 4/26 (15,3%), уртикарную сыпь – у 3/26 (11,5%), крупнопятнистую и мелкопятнистую сыпь – 2/26 (7,7%) пациентов, соответственно, смешанную сыпь – у 1/26 (3,8%), гидроцефалию, сочетание гидроцефалии и отставания в психо-речевом развитии, а также сочетание головной боли с отставанием в психо-речевом развитии – 1/26 (3,8%) пациентов, соответственно, тугоухость – у 1/26 (3,8%), асцит – у 2/26 (7,7%), поражение глаз (конъюнктивит и врожденная катаракта) – у 3/26 (11,5%) и илеит – у 1/26 (3,8%) пациентов.

Индивидуальный набор симптомов, выявленный у каждого пациента с недифференцированным АВЗ, представлен на рис. 8:

Пациент 1.

— приступообразная (2 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов более 7 дней, мелкопятнистая сыпь, полиартрит, гепатоспленомегалия на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов и характер лихорадки остались прежними, длительность приступов сократилась до 5-6 дней. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования клинического экзома

выполнено через 1,42 и 0,92 г. от дебюта и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявлен вариант в гене *PSMB8 - c.220_222delinsTCA* (*p.T74S),* в гене *PRF1 - c.368G>A,* (*p.R123H)* и в гене *CARD14 c.1772C>T, (p.T591M)*. Ген *PSMB8* – расположен в области II класса МНС (главного комплекса гистосовместимости), кодирует члена семейства протеасом B-типа, также известного как семейство T1B, который представляет собой бета-субъединицу с 20S ядром. Экспрессия гена индуцируется гамма-интерфероном, и продукт этого гена заменяет каталитическую субъединицу 3 в иммунопротеасоме. Убиквитин–протеасомная система участвует в регуляции воспалительных реакций через активацию NF-κB, который дополнительно регулирует экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-8, молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, P-селектина, простагландинов и оксида азота (NO). Выявленный вариант в гене *PSMB8 (c.22G>A, p.G8R),* описан ранее у пациентов с нАВЗ [165,166]**.** Ген ***PRF1*** – кодирует белок перфорин, имеющий структурное сходство с компонентом комплемента C9, образует поры в мембране, которые обеспечивают высвобождение гранзимов и последующий цитолиз клеток-мишеней. Варианты в гене ассоциированы с различными заболеваниями, включая сахарный диабет, рассеянный склероз, лимфомы, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, апластическую анемию и семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз 2-го типа. Ген ***CARD14*** – кодирует белок, содержащий домен рекрутирования каспазы, члена семейства белков, связанных с мембраной гуанилаткиназ. Представители этого семейства белков являются каркасными белками, которые участвуют в широком спектре клеточных процессов, включая клеточную адгезию, передачу сигналов и контроль полярности клеток. Показано, что этот белок специфически взаимодействует с белком BCL10 – функционирующий как позитивный регулятор клеточного апоптоза и активации NF-каппа B. Выявленные варианты в гене *PSMB8 - c.220_222delinsTCA* (*p.T74S),* в гене *PRF1 - c.368G>A,* (*p.R123H)* и в гене *CARD14 c.1772C>T, (p.T591M)* описаны ранее у пациентов с АВЗ. **На**

основании особенностей клинической картины и выявленных вариантов в генах,

ассоциированных с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ.

Пациент 2.

— приступообразная (2 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов более 7 дней, мелкопятнистая сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, плеврит, перикардит, рвота, гемофагоцитарный синдром на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов лихорадки увеличилось до 3-х в месяц, длительность и характер лихорадки остались прежними. Сыпь трансформировалась в смешанную (пятнисто-папулезная и уртикарная). Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 0,2 и 0,18 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявлен вариант в гене *LPIN2 c.1814C>T,* (*p.S605L).* Ген *LPIN2* – функционирует во время нормального развития жировой ткани, может играть определенную роль в метаболизме триглицеридов, участвует в контроле метаболизма жирных кислот на различных уровнях. Действует также как ядерный коактиватор транскрипции, модулирующий липидный обмен. Регулирует активность комплекса, инфламмасомы *NLRP3*, которая запускает воспалительную реакцию. Выявленный вариант в гене *LPIN2* (*c.1814C>T,* (*p.S605L)* описан ранее у пациентов с нАВЗ. **На основании особенностей клинической картины и выявления варианта в гене, ассоциированном с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ**.

Пациент 3.

— приступообразная (3 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, крупнопятнистая сыпь, олигоартрит, лимфаденопатия, миалгии, головная боль на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число и длительность приступов, характер лихорадки и сыпи оставались прежними. Молекулярно-генетическое

исследование методом секвенирования клинического экзома выполнено через 4,51 и 1,94 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявлен вариант в гене *PTHR1 c.448C>T, (p.R150C),* описанный ранее у пациентов с нАВЗ. Ген *PTHR1* – кодирует белок, являющийся рецептором паратгормона (PTH) и паратгормоноподобного гормона (PTHLH). Активность этого рецептора опосредована G-белками, которые активируют аденилатциклазу, а также фосфатидилинозитол-кальциевую систему вторичных мессенджеров. Известно, что дефекты в этом рецепторе являются причиной метафизарной хондродисплазии Янсена, хондродисплазии Бломстранда, а также энходроматоза. **На основании особенностей клинической картины и выявления варианта в гене, ассоциированном с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ**.

Пациент 4.

— приступообразная (3 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, пятнисто-папулезная сыпь, полиартрит, гепатоспленомегалия, гемофагоцитарный синдром на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число, длительность приступов, характер лихорадки и сыпи оставались прежними. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 0,28 и 0,18 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявлен вариант в гене *IL23R c.445G>A (p.G149R)* и в гене *STXBP2 c.398G>A (p.R133H)* описанные ранее у пациентов с нАВЗ. Ген *IL23R* – кодирует белок, взаимодействующий с молекулой рецептора IL12RB1/IL 12Rbeta1, необходимых для передачи сигналов IL23A. Этот белок конститутивно связан с янус-киназой 2 (JAK2), а также лигандзависимым образом связывается с активатором транскрипции STAT3. Ген *STXBP2* – кодирует белок, участвующий во внутриклеточном транспорте, регулирует сборку комплекса SNARE (растворимого рецептора белка прикрепления NSF) и высвобождение цитотоксических гранул естественными клетками-киллерами. Варианты в гене

ассоциированы с семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом. **На основании особенностей клинической картины и выявления вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ**.

Пациент 5.

— приступообразная (3 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, крупнопятнистая сыпь, олигоартрит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, боли в животе, головная боль и отставание в психо-речевом развитии на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов уменьшилось до 2-х в месяц, длительность приступов и характер лихорадки остались прежними, сыпь трансформировалась в мелкопятнистую. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 0,74 и 0,27 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявлен вариант в гене *IFIH1 c.229C>T, (p.R77W)* и в гене *LYST c.7385C>A, (p.A2462E),* описанные ранее у пациентов с нАВЗ. Ген *LYST* – кодирует белок, регулирующий внутриклеточный транспорт белков в эндосомах. Варианты в гене ассоциированы с синдромом Чедиака-Хигаси и нарушением накопления лизосом. Ген *IFIH1* – кодирует MDA5 - внутриклеточный сенсор вирусной РНК, запускающий врожденный иммунный ответ. Определяя длину и вторичную структуру РНК связывает олигонуклеотиды РНК с модифицированным ядром хеликазы и С-концевым доменом, что приводит к провоспалительному ответу, включающему интерфероны. **На основании особенностей клинической картины и выявления вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ.**

Пациент 6.

— приступообразная (2 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов более 7 дней, эритематозная сыпь, полиартрит, головная боль и гемофагоцитарный синдром на момент дебюта заболевания – у

1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Лихорадка трансформировалась в пиретическую, число приступов увеличилась до 3-х в месяц, длительность осталась прежней. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 0,28 и 0,18 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявлены варианты в гене *TREX1* c.914A>G, (p.Y305C) и в гене *SLC7A7* c.1400A>T, (p.K467M), описанные ранее у пациентов с нАВЗ. Ген *SLC7A7* – кодирует белок, который является легкой субъединицей переносчика катионных аминокислот, образующийся, когда легкая субъединица, кодируемая этим геном, димеризуется с белком-переносчиком тяжелой субъединицы SLC3A2. Этот транспортер находится в мембранах эпителиальных клеток, где он переносит катионные и крупные нейтральные аминокислоты из клетки во внеклеточное пространство. Дефекты в этом гене ассоциируются с лизинуриновой белковой непереносимостью. **На основании особенностей клинической картины и выявления вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ**.

Пациент 7.

— приступообразная (3 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, эритематозная сыпь, артралгии, миалгии, перикардит, гепатоспленомегалия на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов лихорадки сократилась до 2-х в месяц, длительность - до 1-3 дней, характер лихорадки не изменился, суставной синдром трансформировался в олигоартрит, сыпь - в пятнисто-папулезную, диагностирована тугоухость. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 0,65 и 0,3 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявленный вариант в гене *PLCG2 c.1506G>C, (p.K502N)* ранее не описан у пациентов с АВЗ. **На основании особенностей клинической картины и выявления**

варианта в гене, ассоциированном с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ.

Пациент 8.

— приступообразная (3 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов более 5-6 дней, эритематозная сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, миалгии, плеврит, боли в грудной клетке, конъюнктивит, артралгии, головная боль и гемофагоцитарный синдром на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов и характер лихорадки остались прежними, длительность приступов увеличилась до 7 дней. Сыпь трансформировалась в пятнисто-папулезную. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 15 генов выполнено через 1,5 и 0,8 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявленный вариант в гене *LPIN2 c.2621G>T, (p.C874F),* ранее описан у пациентов с нАВЗ. **На основании особенностей клинической картины и выявления варианта в гене, ассоциированном с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ.**

Пациент 9.

— приступообразная (2 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, олигоартрит, эритематозная сыпь, плеврит, перикардит, отставание в психо-речевом развитии, на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число и длительность приступов, характер лихорадки и сыпи оставались прежними. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 11,01 и 1,25 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявлен вариант в гене *IL10, c.43G>A (p.G15R)* и в гене *NLRP12, c.910C>T (p.H304Y).* IL10 – кодирующий цитокин, оказывающий плейотропное действие на иммунорегуляцию и воспаление, снижает экспрессию Th1-цитокинов, MHC класса II и костимулирующих молекул в макрофагах. Выявленные варианты в

гене *IL10, c.43G>A (p.G15R)* и в гене *NLRP12, c.910C>T (p.H304Y)* ранее описаны у пациентов с нАВЗ. **На основании особенностей клинической картины и выявления вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ**.

Пациент 10.

— приступообразная (1 приступ в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов более 7 дней, уртикарная сыпь, олигоартрит, гепатомегалия, диарея, тугоухость на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов увеличилось до 3-х в месяц, длительность уменьшилась до 5-6 дней, характер лихорадки остался прежним, сыпь трансформировалась в пятнисто-папулезную, диагностирован илеит по данным эндоскопического исследования. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 15 генов выполнено через 1,6 и 0,85 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявленный вариант в гене *LPIN2 c.1489G>A (p.E497K)* ранее описан у пациентов с нАВЗ. **На основании особенностей клинической картины и выявления варианта в гене, ассоциированном с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ**.

Пациент 11.

— приступообразная (3 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, уртикарная сыпь, полиартрит, спленомегалия, плеврит, перикардит, боль в грудной клетке, диарея, рвота, гемофагоцитарный синдром на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов лихорадки увеличилось до 4-х, длительность приступов и характер лихорадки остались прежними. Сыпь трансформировалась в смешанную (пятнисто-папулезная и уртикарная). Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 2,35 и

1,16 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявлен вариант в гене *STAT2 c.2473G>T, (p.G825C).* Ген *STAT2* кодирует белок из семейства STAT. В ответ на воздействие цитокинов и факторов роста члены семейства STAT фосфорилируются киназами, ассоциированными с рецепторами, и затем образуют гомо- или гетеродимеры, которые перемещаются в ядро клетки, где они действуют как активаторы транскрипции. В ответ на действие интерферона (IFN) этот белок образует комплекс с белком семейства регуляторных факторов STAT1 и IFN p48 (ISGF3G), в котором этот белок действует как трансактиватор, но не обладает способностью напрямую связываться с ДНК. Варианты *в* гене приводят к иммунодефициту. Выявленный вариант в гене *STAT2 c.2473G>T, (p.G825C).* ранее описан у пациентов с нАВЗ. **На основании особенностей клинической картины и выявления варианта в гене, ассоциированном с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ**.

Пациент 12.

— приступообразная (3 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, уртикарная сыпь, артралгии, спленомегалия, миалгии, отставание в психо-речевом развитии на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов сократилось до 2-х в месяц, длительность приступов и характер лихорадки остались прежними, сыпь трансформировалась в пятнисто-папулезную. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 8,95 и 3,26 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявлен вариант в гене *TNFAIP3 c.1217A>T, (p.E406V).* Ген *TNFAIP3* – кодирует белок, являющийся ферментом, редактирующим убиквитин и ингибирует активацию NF-каппаВ, а также апоптоз, опосредованный ФНО. Кодируемый белок, который обладает активностью как убиквитинлигазы, так и деубиквитиназы, участвует в опосредованных цитокинами иммунных и воспалительных реакциях.

Выявленный вариант в гене *TNFAIP3 c.1217A>T, (p.E406V)* ранее не описан у пациентов с нАВЗ. **На основании особенностей клинической картины и выявления варианта в гене, ассоциированном с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ**.

Пациент 13.

— приступообразная (2 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов более 7 дней, крупнопятнистая сыпь, полиартрит, гепатомегалия, боли в животе, рвота, диарея, гемофагоцитарный синдром на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов и характер лихорадки остались прежними, длительность приступов сократилась до 5-6 дней, сыпь трансформировалась в мелкопятнистую. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 0,72 и 0,14 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявлены 2 варианта в гене *LACC1: c.632A>G, (p.N211S)* и *c.988_990del, (p.I330del)*. Ген *LACC1* – кодирует оксидоредуктазу, которая способствует окислению жирных кислот с сопутствующей активацией инфламмасом, образованием митохондриальных и NADPH-оксидазозависимых активных форм кислорода и бактерицидной активностью макрофагов. Выявленные 2 варианта в гене *LACC1: c.632A>G, (p.N211S)* и *c.988_990del, (p.I330del)* ранее описаны у пациентов с нАВЗ. **На основании особенностей клинической картины и выявления вариантов в гене, ассоциированном с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ**.

Пациент 14.

— приступообразная (3 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, пятнисто-папулезная сыпь, лимфаденопатия, миалгии, олигоартрит на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Лихорадка трансформировалась в субфебрильную, длительность приступов сократилась до 1-3 дней, частота приступов, характер сыпи остались прежними. Молекулярно-генетическое

исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 0,28 и 0,18 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявлен вариант в гене *COPA c.1531A>G, (p.I511V)*. Ген *COPA* – кодирует субъединицу белкового комплекса, необходимый для внутриклеточного везикулярного транспорта белков в эукариотических клетках. Варианты в N-концевом домене WD40 субъединицы альфа белкового комплекса вызывают интерферонопатию I типа, обычно характеризующуюся альвеолярным кровоизлиянием, артритом и нефритом. Выявленный вариант в гене *COPA c.1531A>G, (p.I511V)* ранее не описан у пациентов с нАВЗ. **На основании особенностей клинической картины и выявления варианта в гене, ассоциированном с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ**.

Пациент 15.

— приступообразная (3 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, пятнисто-папулезная сыпь, полиартрит, миалгии, спленомегалия, гемофагоцитарный синдром, гидроцефалия, отставание в психо-речевом развитии на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов лихорадки сократилось до 2-х в месяц, длительность увеличилась до 7 дней, характер лихорадки оставался прежним, сыпь трасформировалась в смешанную (пятнисто-папулезную и уртикарную), суставной синдром - в олигоартрит, Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 15 генов выполнено через 0,13 и 0,04 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявленный вариант в гене *PSMB8 c.392T>C, (p.L131P)* ранее не описан у пациентов с нАВЗ. **На основании особенностей клинической картины и выявления варианта в гене, ассоциированном с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ.**

Пациент 16.

— приступообразная (3 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов более 5-6 дней, пятнисто-папулезная сыпь, гепатоспленомегалия, полиартрит, гемофагоцитарный синдром на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Длительность и характер лихорадки остались прежними, число приступов уменьшилось до 2-х в месяц. Сыпь трансформировалась в уртикарную. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования полного экзома выполнено через 0,55 и 0,23 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявлены варианты в гене *LYST: c.6710 A>C, (p.A2462E)* и *c.7870C>T, (p.R2624W).* Ген *LYST* – кодирует белок, регулирующий внутриклеточный транспорт белков в эндосомах. Варианты в гене ассоциированы с синдромом Чедиака-Хигаси и нарушением накопления лизосом. Выявленные варианты в гене *LYST: c.6710 A>C, (p.A2462E)* и *c.7870C>T, (p.R2624W)* ранее описаны у пациентов с нАВЗ. **На основании особенностей клинической картины и выявления варианта в гене, ассоциированном с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ**.

Пациент 17.

— приступообразная (4 приступа в месяц) субфебрильная лихорадка с длительностью приступов 1-3 дня, пятнисто-папулезная сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, олигоартрит, рвота, отставание в психо-речевом развитии – у 1 (3,8%) пациента на момент дебюта заболевания. Установлен диагноз сЮА. Число приступов уменьшилась до 3-х в месяц, лихорадка трансформировалась в фебрильную, длительность приступов увеличилась до 5-6 дней. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 0,32 и 0,16 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявлен вариант в гене *NFAT5, c.74-1G>C.* Ген *NFAT5,* кодирует фактор транскрипции, регулирующий экспрессию генов, участвующих в осмотическом стрессе и в патогенезе таких заболеваний как ревматоидный артрит, сахарный диабет, рассеянный склероз и ряде

онкологических заболеваний. Выявленный вариант в гене *NFAT5, c.74-1G>C.* ранее не описан у пациентов с нАВЗ. **На основании особенностей клинической картины и выявления варианта в гене, ассоциированном с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ**.

Пациент 18.

— приступообразная (2 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, олигоартрит, смешанная (уртикарная и пятнисто-папулезная) сыпь, спленомегалия на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов, характер лихорадки и длительность приступов остались прежними, сыпь трансформировалась в пятнисто-папулезную. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 15 генов выполнено через 2,45 и 1,22 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявлен вариант в гене *NLRC4 c.928C>T (p.R310*).* Ген *NLRC4* – кодирует семейство белков NLR, которые содержат домен рекрутинга каспаз и играют важную роль во врожденном иммунном ответе на широкий спектр патогенных микроорганизмов, повреждении тканей и других клеточных стрессах. Выявленный вариант в гене *NLRC4 c.928C>T (p.R310*)* ранее описан у пациентов с нАВЗ. **На основании особенностей клинической картины и выявления варианта в гене, ассоциированным с аутовоспалением верифицирован диагноз нАВЗ**.

Пациент 19.

— приступообразная (2 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, пятнисто-папулезная сыпь, лимфаденопатия, артралгии, отставание в психо-речевом развитии на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Длительность, частота приступов, характер лихорадки и сыпи остались прежними. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83

генов выполнено через 0,17 и 0,1 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявлен вариант в гене *IFIH1 (c.1865C>T, p.A622V,)* описанный ранее у пациентов с нАВЗ. Ген *IFIH1* – кодирует MDA5 - внутриклеточный сенсор вирусной РНК, запускающий врожденный иммунный ответ. Определяя длину и вторичную структуру РНК связывает олигонуклеотиды РНК с модифицированным ядром хеликазы и С-концевым доменом, что приводит к провоспалительному ответу, включающему интерфероны. Выявленный вариант в гене *IFIH1 (c.1865C>T, p.A622V)* ранее описан у пациентов с нАВЗ. **На основании особенностей клинической картины и выявления варианта в гене, ассоциированном с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ**.

Пациент 20.

— приступообразная (3 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, пятнисто-папулезная сыпь, олигоартрит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, диарея, боли в животе, отставание в психо-речевом развитии на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Частота, длительность, характер лихорадки и сыпи остались прежними, выявлен конъюнктивит. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 0,7 и 0,54 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявлен вариант в гене *NLRP12 c.1316T>A, (p.L439Q).* Ген *NLRP12* – кодирует представителя семейства NLRP12 — цитозольный белок, Nod-подобный рецептор семейства NALP, продукт гена *NLRP12*, является отрицательным регулятором воспаления, играет роль в активации каспазы-1, влияя через ASC (апоптоз-ассоциированный белок), ингибирует активацию фактора транскрипции NF-κB, индуцируемую ФНО, Толл-подобными рецепторами и др. агентами. Белок важен в хемокин-опосредованной миграции дендритных клеток и нейтрофилов в лимфатические узлы. Патогенные и вероятно патогенные варианты в гене ассоциированы с семейным холодовым аутовоспалительным синдромом 2-го типа. **На основании особенностей клинической картины и выявления**

варианта в гене, ассоциированном с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ.

Пациент 21.

— приступообразная (3 приступа в месяц) пиретическая лихорадка с длительностью приступов 1-3 дня, пятнисто-папулезная сыпь, олигоартрит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, полисерозит (перикардит, плеврит, асцит), боли в грудной клетке, отставание в психо-речевом развитии на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Лихорадка трансформировалась в фебрильную, длительность приступов увеличилась до 5-6 дней, число приступов, характер сыпи остались прежними. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 0,31 и 0,14 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявлены варианты в гене *STAT4 c.383A>T,* (*p.E128V)* и в гене *TNFRSF1B c.613C>G,* (*p.P205A)*]. Ген *STAT4* – кодирует белок из семейства транскрипционных факторов STAT. В ответ на воздействие цитокинов и факторов роста члены семейства STAT фосфорилируются киназами, ассоциированными с рецепторами, и затем образуют гомо- или гетеродимеры, которые перемещаются в ядро клетки, где они действуют как активаторы транскрипции. Этот белок необходим для опосредования реакции лимфоцитов на интерлейкин 12 и регуляции дифференцировки Т-хелперов. Ген *TNFAIP3* – кодирует белок, являющийся ферментом, редактирующим убиквитин и ингибирует активацию NF-κB, а также апоптоз, опосредованный ФНО. Кодируемый белок, который обладает активностью как убиквитинлигазы, так и деубиквитиназы, участвует в опосредованных цитокинами иммунных и воспалительных реакциях. Выявленные варианты в гене *STAT4 c.383A>T,* (*p.E128V)* и в гене *TNFRSF1B c.613C>G,* (*p.P205A)* ранее описаны у пациентов с нАВЗ. **На основании особенностей клинической картины и выявления вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ**.

Пациент 22.

— приступообразная (3 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 1-3 дня, пятнисто-папулезная сыпь, гепатоспленомегалия, полиартрит на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов сократилось до 2-х в месяц, длительность увеличилась до 5-6 дней, характер лихорадки и сыпи остались прежними. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 15 генов выполнено через 10 и 3,75 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявленный вариант в гене *PSMB8 (c.22G>A, p.G8R)* ранее описан у пациентов с нАВЗ. **На основании особенностей клинической картины и выявления варианта в гене, ассоциированном с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ**.

Пациент 23.

— приступообразная (2 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, пятнисто-папулезная сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, полиартрит, конъюнктивит на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Характер лихорадки, частота и длительность приступов остались прежними, сохранялись конъюнктивит и полиартрит. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 0,92 и 0,73 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявленный вариант в гене *NLRP12 c.1659G>C,* (*p.R553S)* ранее описан у пациентов с нАВЗ. **На основании особенностей клинической картины и выявления варианта в гене, ассоциированном с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ**.

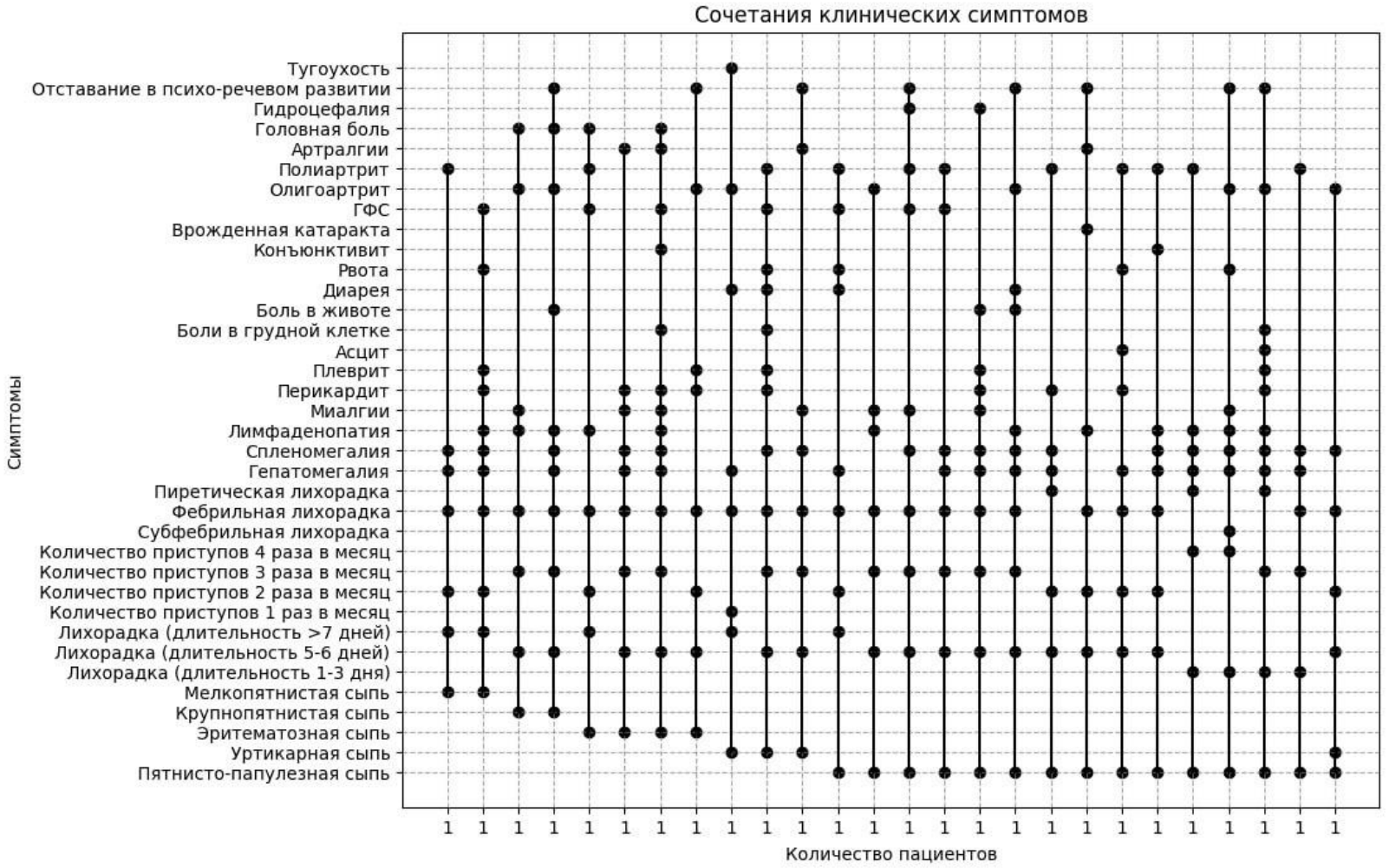


Рисунок 8. Сочетание клинических проявлений у пациентов с диагнозом АВЗ, ассоциированным с другими генами аутовоспаления, на момент дебюта заболевания (n=26).

Пациент 24.

— приступообразная (2 приступа в месяц) фебрильная лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, пятнисто-папулезная сыпь, гепатомегалия, перикардит, асцит, полиартрит, рвота на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Число приступов увеличилось до 3-х в месяц, длительность приступов, характер лихорадки и сыпи остались прежними. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 12,79 и 6,31 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявлен вариант в гене *PLCG2 c.1063T>A,* (*p.C355S).* *PLCG2* – кодирует белок, являющийся трансмембранным сигнальным ферментом, который катализирует превращение 1-фосфатидил-1D-мио-инозитол-4,5-бисфосфата в 1D-мио-инозитол-1,4,5-трисфосфат (IP3) и диацилглицерин (DAG) с использованием кальция в качестве кофактора. IP3 и DAG – вторичные молекулы-мессенджеры, необходимые для передачи сигналов от рецепторов фактора роста и рецепторов иммунной системы через клеточную мембрану. Варианты в этом гене были ассоциированы с аутовоспалением, дефицитом антител, синдромом нарушения иммунной регуляции и семейным холодовым аутовоспалительным синдромом. Выявленный вариант в гене *PLCG2 c.1063T>A,* (*p.C355S)* ранее не описан у пациентов с нАВЗ. **На основании особенностей клинической картины и выявления варианта в гене, ассоциированном с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ**.

Пациент 25.

— приступообразная (2 приступа в месяц) пиретическая лихорадка с длительностью приступов 5-6 дней, пятнисто-папулезная сыпь, полиартрит, гепатоспленомегалия, перикардит на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Лихорадка трансформировалась в фебрильную, число приступов увеличилось до 3-х в месяц, длительность приступов и характер сыпи остались прежними. Молекулярно-генетическое

исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 15 генов выполнено через 11,14 и 4,34 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявленный вариант в гене *LPIN2 c.1510C>T (p.L504F)* ранее описан у пациентов с нАВЗ. **На основании особенностей клинической картины и выявления варианта в гене, ассоциированном с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ**.

Пациент 26.

— приступообразная (4 приступа в месяц) пиретическая лихорадка с длительностью приступов 1-3 дня, пятнисто-папулезная сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, полиартрит на момент дебюта заболевания – у 1 (3,8%) пациента. Установлен диагноз сЮА. Лихорадка трансформировалась в фебрильную, число приступов сократилось до 3-х в месяц длительность увеличилась до 5-6 дней, характер сыпи остался прежним. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели из 83 генов выполнено через 1,18 и 0,48 г. от дебюта заболевания и установления диагноза сЮА, соответственно. Выявленные варианты в гене *NLRC4 c.1550 G>C, (p.C517S)* и гене *LPIN2 c.1456+4C>G)* ранее не описаны у пациентов с нАВЗ. **На основании особенностей клинической картины и выявления варианта в гене, ассоциированном с аутовоспалением, верифицирован диагноз нАВЗ.**

4.8. Уникальные клинические симптомы, позволяющие заподозрить дебют аутовоспалительного заболевания

В результате проведенного анализа выявлены клинические симптомы, позволяющие заподозрить дебют аутовоспалительного заболевания (рис. 9).



Рисунок 9. Клинические симптомы, позволяющие заподозрить дебют аутовоспалительного заболевания.

Клинические симптомы, позволяющие заподозрить дебют аутовоспалительного заболеваняе.

АВЗ, ассоциированное с вариантами в гене *TNFRSF1A* – приступообразная лихорадка, везикулязная, пятнисто-папулезная, мелко- и крупнопятнистая сыпь, гидроцефалия, асептический менингит, отставание в психо-речевом развитии, тугоухость, увеит, афтозный стоматит, периорбитальный отек, поражение ЖКТ.

АВЗ, ассоциированным с вариантами в гене *NLRP3* – приступообразная лихорадка, уртикарная, пятнисто-папулезная, смешанная сыпь, гидроцефалия, асептический менингит, отставание в психо-речевом развитии, тугоухость, конъюнктивит, увеит, афтозный стоматит.

Недифференцированное АВЗ, ассоциированное с вариантами в других генах, аутовоспаления – приступообразная лихорадка, эритематозная, мелко- и крупнопятнистая, уртикарная, смешанная сыпь, артралгии, гидроцефалия, отставание в психо-речевом развитии, тугоухость, асцит, конъюнктивит, врожденная катаракта.

При наличии непрерывной фебрильной и/или пиретической лихорадки, пятнисто-папулезной сыпи, отсутствии поражения органа зрения и слуха, ЦНС, тонкого и толстого кишечника, отставания в психо-речевом развитии наиболее вероятен дебют системного ювенильного артрита (рис.9).

4.9. Резюме основного результата исследования

Результаты этого фрагмента исследования позволили сделать следующее заключение:

- лихорадка, сыпь, артрит – наиболее частые клинические проявления аутовоспалительных заболеваний и системного артрита; 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; развитие системного ЮА – постоянная фебрильная лихорадка, пятнистая, пятнисто-папулезная сыпь, отсутствие поражения ЦНС, органа зрения и слуха, тонкого и тостого кишечника; отставания в психо-речевом развитии;

- фенотипический портрет пациента с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *TNFRSF1A*, включает: возраст дебюта преимущественно от 0 до 10 лет, приступообразную/непрерывную фебрильную/субфебрильную лихорадку с частотой приступов 2-3 и >4-х раз в месяц, длительностью - 5-6 и >7 дней, везикулязную/пятнисто-папулезную/мелко-

и крупнопятнистую сыпь, боль в животе, диарею с патологическими примесями или без, рвоту, увеит и ангиопатию сетчатки, перикардит, боль в грудной клетке, тугоухость, периорбитальный отек, отставание в психо-речевом развитии, асептический менингит, гидроцефалию;

- фенотипический портрет пациента с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *NLRP3,* включает: возраст дебюта преимущественно от 0 до 5 лет, приступообразную фебрильную лихорадку с частотой приступов 2-3 раза в мес., длительностью 1-3, 5-6 дней, уртикарную, пятнисто-папулезную, смешанную сыпь, гидроцефалию, асептический менингит, отставание в психо-речевом развитии, тугоухость, конъюнктивит;

- фенотипический портрет пациента с недифференцированным аутовоспалительным заболеванием включает: возраст дебюта преимущественно от 0 до 5 лет, приступообразную фебрильную лихорадку с частотой приступов 2 раза в мес., длительностью 5-6 дней, эритематозную, мелко- и крупнопятнистую, уртикарную, смешанную сыпь, артралгии, сочетание гидроцефалии/головной боли с отставанием в психо-речевом развитии, тугоухость, асцит, поражение глаз (конъюнктивит и врожденная катаракта) и илеит;

- 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% (n=6, 18% – все с вариантами в гене *TNFRSF1A)*, проведение молекулярно-генетическое исследования в среднем через 1,3 г. после манифестации клиничесикх проявлений – в общей когорте, через 1,55 г. – у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 2,09 г. – в гене *NLRP3*, 0,86 г. – в других генах, ассоциированных с аутовоспалением;

- 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;

- 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.

ГЛАВА 5. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВАРИАНТАМИ В ГЕНАХ *TNFRSF1A*, *NLRP3* И В ДРУГИХ ГЕНАХ АУТОВОСПАЛЕНИЯ (НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ АВЗ)

На этом этапе работы поставлена задача разработать алгоритм персонализированной диагностики заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления.

Учитывая результаты проведенного исследования, разработан алгоритм персонализированной диагностики аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления у пациентов с направляющим диагнозом ЮА (рис. 10).

Учитывая результаты проведенного исследования, разработан алгоритм диагностики и терапии АВЗ у пациентов с направляющим диагнозом ЮА.

Всем пациентам с диагнозом ЮА при наличии лихорадочного синдрома необходимо:

Оценка анемнестических данных:

- отягощенный наследственный анамнез по периодическим лихорадкам неустановленной этиологии;

Оценка клинических проявлений:

- длительность и периодичность лихорадки, характеристика сыпи, увеличение печени и селезенки, лимфаденопатия, миалгии, поражение органов зрения и слуха, поражение ЦНС (асептический менингит, гидроцефалия, отставание в психо-речевом развитии), болевой синдром (головная боль, боль в животе, боль в грудной клетке), проявления поражения желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея с/без патологических примесей).

Алгоритм диагностики аутовоспалительных заболеваний



Рисунок 10. Алгоритм диагностики АВЗ у пациентов с направляющим диагнозом ЮА и лихорадочным синдромом.

Оценка результатов исследований:

- лабораторных: уровень гемоглобина, абсолютное число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов крови, СОЭ, активность АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ, концентрация креатинина, мочевины, СРБ, ферритина сыворотки крови;

- инструментальных: ЭХО-КГ, УЗИ органов брюшной полости, почек, КТ органов грудной клетки, МРТ брюшной полости, головного мозга; эндоскопических (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия);

- морфологических: исследование биоптатов лимфатических узлов, органов ЖКТ и других;

- молекулярно-генетических: наличие/отсутствие вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением.

После анализа клинических данных и результатов лабораторных и инструментальных 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 (рис. 10) и инициировать патогенетическую терапию в соответствии с алгоритмом лечения (рис.16,17).

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИАНТАМИ В ГЕНАХ *TNFRSF1A, NLRP3* И В ДРУГИХ ГЕНАХ АУТОВОСПАЛЕНИЯ.

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

1. Проанализировать характер и эффективность противоревматической терапии после установления диагноза ювенильного артрита у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления.

2. Проанализировать характер и эффективность противоревматической терапии после верификации диагноза у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления.

3. Оценить частоту достижения стадии неактивной болезни/ремиссии на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами с различным механизмом действия у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления.

6.1. Характеристика участников исследования

Характеристика пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления на момент установления диагноза ювенильного артрита и верификации аутовоспалительного заболевания представлена в табл.25.

На этом этапе в исследование включено 72/72 (100%) пациентов с диагнозом сЮА и 70/72 (97,2%) – с диагнозом аутовоспалительного заболевания: 33/70 (47,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 12/70 (17,1%) – в гене *NLRP3*, 25/70 (35,8%) – недифференцированным АВЗ (с вариантами в генах *TREX1, NFAT5, STAT2, IL23R, TNFRSF1B, PSMB8, IL10, NLRP12, LPIN2, NLRC4, PSMB8, PRF1, CARD14, IFIH1, LYST, COPA, PLCG2, STXBP2, LACC1, PTHR1, STAT4, TNFAIP3, SLC7A7)*. 2/72 (2,8%) пациентов исключены из исследования по причине прекращения наблюдения (1/72 (1,4%) – с вариантом в гене *NLRP3)* и летального исхода (1/72 (1,4%) пациентов с недифференцированным АВЗ).

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

Лекарственная терапия, проводимая после установления диагноза ювенильного артрита, у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, и сЮА представлена в табл. 26, 27.

После установления диагноза ювенильного артрита НПВП получал 71/142 (50%) пациентов общей когорты: 53/70 (75,7%) – первой группы, 18/72 (25%) – второй (достоверно чаще – пациенты с АВЗ, p=0,000); антибактериальные препараты – 55/142 (38,7%) пациентов общей когорты: 27/70 (38,6%) – первой группы, 28/72 (38,9%) – второй (p=1); ГК перорально – 49/142 (34,5%) пациентов общей когорты: 35/70 (50%) – первой группы и 14/72 (19,4%) – второй (достоверно чаще – пациенты первой группы, p=0,000); ГК внутривенно (метилпреднизолон, дексаметазон) – 103/142 (72,5%) пациентов общей когорты: 44/70 (62,9%) – первой группы, 59/72 (81,9%) – второй (p=0,61, p=0,06); ВВИГ – 51/142 (35,9%) пациентов общей когорты: 24/70 (34,3%) – первой группы и 27 (37,5%) – второй (p=0,72) (табл. 26, 27).

Метотрексат назначен 73/142 (51,4%) пациентов общей когорты: 34/70 (48,6%) – первой группы (16/33 (48,5%), 5/12 (41,7%) и 13/25 (52%) пациентов в средней дозе 16,5, 15 и 17,5 мг/м^2/введение – с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно) и 39/72 (54,2%) – второй группы в средней дозе 15 мг/м2/введение (p=0,61); циклоспорин – 32/142 (22,5%) пациентов общей когорты: 13/70 (18,6%) – первой группы (6/33 (18,1%) и 7/25 (28%) пациентов в средней дозе 4 и 4,3 мг/кг – с вариантами в гене *TNFRSF1A* и в других генах аутовоспаления, соответственно) и 19/72 (26,4%) – второй группы в средней дозе 4,5 мг/кг (p=0,31); сульфасалазин получали 4/142(2,8%) общей когорты: 2/70 (2,9%) – первой группы (1/33 (3%) и 1/25 (4%) пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* и в других генах аутовоспаления в дозе 35 и 40 мг/кг/сутки, соответственно) и 2/72 (2,8%) – второй в дозе 35 мг/кг/сутки (p=1); азатиоприн в дозе 2 мг/кг/сутки и месалазин

в дозе 50 мг/кг/сутки получал 1/33 (3%) пациентов первой группы с вариантами в гене *TNFRSF1A*, лефлуномид в дозе 20 мг/сутки – 1/72 (1,4%) пациентов второй группы с сЮА (табл. 26,27).

Медиана длительности терапии метотрексатом составила 24 мес. у пациентов первой группы (16, 32, 24 мес. с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно) и 28 мес. – второй; циклоспорином – 18 мес. в первой группе (17 и 18 мес. с вариантами в гене *TNFRSF1A* и в других генах аутовоспаления, соответственно) и 36 мес. – второй; сульфасалазином – 2,75 мес. в первой группе (2 и 3,5 мес. с вариантами в гене *TNFRSF1A* и в других генах аутовоспаления, соответственно) и 1,25 мес. – во второй группе. Длительность терапии азатиоприном составила 62 мес., месалазином – 54 мес., лефлуномидом – 12 мес. (табл. 26, 27).

Генно-инженерные биологические препараты после установления диагноза ЮА назначены 129/142 (90,8%) пациентов общей когорты: 57/70 (81,4%) – первой группы (24/33 (72,7%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 11/12 (91,7%) – в гене *NLRP3*, 22/25 (88%) – в других генах аутовоспаления) и всем пациентам (n=72) второй (ГИБП после установления диагноза достоверно чаще назначались пациентам второй группы, p=0,000) (табл. 28, 29).

Тоцилизумаб применялся у 102/129 (79%) пациентов общей когорты; 40/57 (70,2%) – первой группы (13/24 (54,2%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 8/11 (72,7%) – в гене *NLRP3*, 19/22 (86,3%) – в других генах аутовоспаления), 62/72 (86,1%) – второй (достоверно чаще тоцилизумаб назначался пациентам второй группы, p=0,000) (табл. 28, 29).

Канакинумаб применялся у 10/129 (7,8%) пациентов общей когорты; 6/57 (10,5%) – первой группы (2/24 (8,3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 2/11 (18,2%) – в гене *NLRP3*, 2/22 (9,1%) – в других генах аутовоспаления), 4/72 (5,6%) – второй (p=0,52) (табл. 28, 29).

Также применялись ГИБП с другим механизмом действия: ритуксимаб у 3/129 (2,3%) пациентов общей когорты (2/57 (3,5%) – первой группы, у 1/72 (1,4%) – второй), этанерцепт – у 2/129 (1,6%) (оба пациента – 2/57 (3,5%) из

первой группы), абатацепт – у 3/129 (2,3%) пациентов общей когорты (все из первой группы – 3/57, 5,3%), инфликсимаб – у 4/129 (3,1%) общей когорты (2/57 (3,5%) – первой группы, 2/72 (2,8%) – второй), адалимумаб – у 3/129 (2,3%) (1/57 (1,8%) – первой группы, 2/72 (2,8%) – второй), сарилумаб – у 1/129 (0,8%) пациентов общей когорты (1/72, 1,4% - второй группы), цертолизумаб пегол – у 1/129 (0,8%) общей когорты (у 1/57 (1,8%) пациентов первой группы (табл. 28, 29).

13/70 (18,6%) пациентов первой группы (9/13 (69,2%) с выявленными вариантами в гене *TNFRSF1A*, 1/13 (7,7%) – с вариантами в гене *NLRP3*, 3/13 (23%) – в других генах аутовоспаления) получали иммунодепрессанты, ГК и ВВИГ: метотрексат в сочетании с внутривенными и пероральными ГК – 4/13 (30,8%) (2/33 (6,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 2/25 (8%) – в других генах аутовоспаления); метотрексат в сочетании с пероральными ГК – 3/13 (23%) (2/33 (6,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 1/12 (8,3%); метотрексат в комбинации с циклоспорином, внутривенными и пероральными ГК и ВВИГ – 2/13 (15,3%) (1/33 (3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 1/25 (4%) – в других генах аутовоспаления); метотрексат в сочетании с циклоспорином – 2/13 (15,3%) (2/33 (6%) – все вариантами в гене *TNFRSF1A*); метотрексат в сочетании с циклоспорином и внутривенными ГК – 2/13 (15,3%) (2/33 (6%) – все с вариантами в гене *TNFRSF1A*) (табл. 26, 27).

Эффективность первого генно-инженерного биологического препарата

Ремиссия на фоне применения первого ГИБП зарегистрирована у 76/129 (58,9%) пациентов общей когорты, из них у 16/76 (21%) – первой группы и 60/76 (79%) – второй, p=0,000.

В группе с «аутовоспалительным» фенотипом ремиссия на фоне терапии первым ГИБП достигнута у 16/57 (28%) пациентов (11/24 (45,8%), 3/11 (27,3%), 2/22 (9,1%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3*, в других генах аутовоспаления, соответственно, p=0,1), в группе с системным артритом – у 60/72 (83,3%) пациентов. Достоверно чаще ремиссия на фоне применения первого ГИБП регистрировалась у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* по

сравнению с пациентами с вариантами в других генах, ассоциированных с аутовоспалением, p=0,05. У пациентов с системным ЮА частота достижения ремиссии на фоне терапии первым ГИБП достоверно превышала показатель пациентов с «аутовоспалительным» фенотипом, p=0,000.

На фоне применения тоцилизумаба в качестве ГИБП первого выбора ремиссия зарегистрирована у 63/102 (61,8%) пациентов общей когорты, из них у 8/63 (12,7%) – первой группы и 55/63 (87,3%) – второй. Достоверно чаще ремиссия в условиях терапии тоцилизумабом развивалась у пациентов с системным артритом (p=0,000).

Ремиссия на фоне применения тоцилизумаба достигнута у 8/40 (20%) пациентов первой группы (7/13 (53,9%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 1/8 (12,5%) – в гене *NLRP3*, p=0,37) и 55/62 (88,7 %) – второй, p=0,000. Во второй группе частота достижения ремиссии в условиях лечения тоцилизумабом достоверно превышала показатель пациентов с «аутовоспалительным» фенотипом.

На фоне терапии канакинумабом в качестве первого ГИБП ремиссия достигнута у всех пациентов (n=10), из них у 6/10 (60%) – первой группы (у 2-х – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 2-х – в гене *NLRP3*, 2-х – в других генах аутовоспаления) и 4/10 (40%) – второй.

На фоне терапии инфликсимабом в качестве ГИБП первого выбора ремиссия достигнута у 1/4 пациентов (1/2 пациентов – с вариантами в гене *TNFRSF1A*); адалимумабом – у 1/3 (1/1 пациент с вариантами в гене *TNFRSF1A*), ритуксимабом – у 1/3 (1/1 пациент второй группы) (табл. 28, 29).

Неполный ответ на терапию первым ГИБП зарегистрирован у 7/129 (5,4%) пациентов общей когорты - все пациенты первой группы (7/57, 12,3%) (у 3/24 (12,5%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 4/22 (18,1%) – в других генах аутовоспаления).

Неполный ответ на терапию тоцилизумабом наблюдался у 4/102 (3,9%) пациентов общей когорты: все пациенты первой группы (4/40, 10%) (у 1/13 (7,7%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 3/19 (15,8%) – в других генах

аутовоспаления); на терапию абатацептом – у 1/3, ритуксимабом – с 1/2 и этанерцептом – у 1/2 пациентов (все с вариантами в гене *TNFRSF1A*).

Таким образом, неэффективность терапии первым ГИБП зарегистрирована у 53/129 (41%) пациентов общей когорты: первичная – у 45/53 (84,9%), вторичная – у 8/53 (15,1%) пациентов.

Первичная неэффективность первого ГИБП регистрировалась у 39/45 (86,7%) пациентов первой группы и 6/45 (13,3%) – второй: тоцилизумаба – у 32/45 (71,1%), ритуксимаба – у 2/45 (4,4%), абатацепта – у 3/45 (6,7%), инфликсимаба – у 3/45 (6,7%), адалимумаба – 2/45 (4,4%), этанерцепта – у 2/45 (4,4%), цертолизумаба пегола – у 1/45 (2,2%).

В группе с «аутовоспалительным» фенотипом первичная неэффективность первого ГИБП наблюдалась достоверно чаще, чем у пациентов сЮА (у 39/57 (68,4%) против 6/72 (8,3%) пациентов, соответственно, p=0,000).

Первичная неэффективность тоцилизумаба зарегистрирована у 32/102 (31,4%) пациентов, из них у 30/32 (93,8%) – первой, 2/32 (6,2%) – второй группы.

Первичная неэффективность тоцилизумаба достоверно чаще наблюдалась у пациентов с «аутовоспалительным» фенотипом – у 30/40 (75%) (10/13 (77%), 6/8 (75%), 14/19 (73,7%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3*, и в других генах аутовоспаления), чем у детей с системным артритом – у 2/62 (3,2%), p=0,000.

Первичная неэффективность ритуксимаба зарегистрирована у 2/3 пациентов (1/2 – с вариантами в гене *TNFRSF1A,* 1/2 – в других генах аутовоспаления), абатацепта – у 3/3 пациентов (все с вариантами в гене *TNFRSF1A*), инфликсимаба – у 1/2 пациентов первой группы (1/2 – с вариантами в гене *TNFRSF1A*) и 2/2 – второй, адалимумаба – у 2/2 пациентов второй группы, этанерцепта – у 2/2 пациентов первой группы (с вариантами в гене *TNFRSF1A* и в гене *NLRP3*), цертолизумаба пегола – 1/1 пациента первой группы с вариантами в гене *TNFRSF1A.*

Таблица 25. Характеристика пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления на момент установления диагноза ювенильного артрита и верификации аутовоспалительного заболевания (n=70).

Показатель		**1-ая группа Пациенты с АВЗ (n=70)**	**Подгруппа 1А (n=33) Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A***			**Подгруппа 1Б (n=12) Пациенты с вариантами в гене *NLRP3***			**Подгруппа 1В (n=25) Пациенты с недифференцированным АВЗ**		
Мальчики, n (%) Девочки, n (%)		30 (42,9%) 40 (57,1%)	12 (36,4%) 21 (63,6%)			9 (75%) 3 (25%)			9 (36%) 16 (64%)		
Возраст на момент дебюта заболевания, Me (25%; 75%)		3,21 (1,2;6,7)	5,26 (1,57;7,64)			1,72 (0,6;7,1)			2,63 (1,4;5,5)		
Возраст на момент установления диагноза ревматического заболевания, годы, Me (25%; 75%)		5,11 (2,3;8,7) *p=0,04**	6,11 (3,35;9) *p=0,09*			3,64 (1,7;6) *p=0,009**			3,42 (2;8,4) *p=0,001**		
Возраст на момент установления диагноза АВЗ, годы, Me (25%; 75%)		7,4 (3;11,6) *p=0,003**	8,9 (5,07;11,2) *p=0,002**			6,38 (2,6;12,8) *p=0,001**			4,1 (2,3;11) *p=0,001**		
Клинические проявления			На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value	На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value	На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value
Лихорадка, n (%)			33 (100%)	9 (27,2%)	0,001*	10 (83%)	5 (41,6%)	0,07	25 (100%)	6 (24%)	0,001*
Характеристика лихорадки, n (%)	Субфебрильная (37,1 -38,0℃)		1 (3%)	-	1	2 (16,7%)	2 (16,7%)	1	1 (4%)	-	1
	Фебрильная (38,1 -39,0℃)		28 (84,8%)	8 (24,2%)	0,001*	7 (58,3%)	2 (16,7%)	0,07	23 (92%)	4 (16%)	0,001*
	Пиретическая (39,1 – 40℃)		4 (12,1%)	1 (3%)	0,24	1 (8,3%)	-	1	1 (4%)	1 (4%)	1
Количество приступов, n (%)	1 раз за месяц		-	-	-	2 (16,7%)	1 (8,3%)	1	-	-	-
	2 раза в месяц		2 (6,1%)	4 (12,1%)	0,48	4 (33,3%)	2 (16,7%)	0,48	11 (44%)	2 (8%)	0,008*
	3 раза в месяц		23 (69,7%)	4 (12,1%)	0,001*	3 (25%)	-	0,24	14 (56%)	3 (12%)	0,003*
	> 4 раз в месяц		5 (15,1%)	1 (3%)		1 (8,3%)	1 (8,3%)	1	-	-	-
	Непрерывная лихорадка		3 (9,1%)	-	0,24	-	-	-	-	-	-

Таблица 25. Характеристика пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления на момент установления диагноза ювенильного артрита и верификации аутовоспалительного заболевания (n=70) (продолжение).

Клинические проявления		На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value	На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value	На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value
Длительность лихорадки, n (%)	1-3 дня	-	-	-	5 (41,7%)	4 (33,3%)	1	2 (8%)	-	0,48
	5-6 дней	18 (54,5%)	4 (12,1%)	0,001*	3 (25%)	-	0,24	21 (84%)	5 (20%)	0,001*
	>7 дней	15 (45,5%)	5 (15,1%)	0,005*	1 (8,3%)	-	1	2 (8%)	-	0,48
Сыпь, n (%)		19 (57,6%)	6 (18,1%)	0,001*	10 (83,3%)	7 (58,3%)	0,24	23 (92%)	2 (8%)	0,001*
Характеристика сыпи, n (%)	Пятнисто-папулезная	8 (24,2%)	1 (3%)	0,02*	4 (33,3%)	2 (16,7%)	0,48	14 (56%)	-	0,001*
	Уртикарная	-	-	-	2 (16,7%)	3 (25%)	1	2 (8%)	-	0,48
	Смешанная (пятнисто-папулезная+ уртикарная)	-	-	-	2 (16,7%)	2 (16,7%)	1	3 (12%)	1 (4%)	0,48
	Эритематозная	-	-	-	-	-	-	2 (8%)	-	0,48
	Крупнопятнистая	4 (12,1%)	2 (6,1%)	0,48	2 (16,7%)	-	0,48	1 (4%)	1 (4%)	1
	Мелкопятнистая	6 (18,1%)	3 (9,1%)	0,24	-	-	-	1 (4%)	-	1
	Везикулезная	1 (3%)	-	1	-	-	-	-	-	-
Суставной синдром, n (%)		27 (81,8%)	8 (24,2%)	0,001*	11 (91,7%)	9 (75%)	0,48	22 (88%)	5 (20%)	0,001*
Характеристика суставного синдрома, n (%)	Олигоартрит	18 (54,5%)	6 (18,1%)	0,002*	4 (33,3%)	1 (8,3%)	0,24	10 (40%)	1 (4%)	0,008*
	Полиартрит	9 (27,2%)	1 (3%)	0,014*	7 (58,3%)	3 (25%)	0,13	8 (32%)	1 (4%)	0,02*
	Артралгии	-	1 (3%)	1	-	5 (41,7%)	0,07	4 (16%)	2 (8%)	0,48
Гепатомегалия, n (%)		23 (69,7%)	13 (39,3%)	0,005*	11 (91,7%)	9 (75%)	0,48	17 (68%)	9 (36%)	0,014*
Лимфаденопатия, n (%)		18 (54,5%)	7 (21,2%)	0,003*	9 (75%)	5 (41,7%)	0,13	17 (68%)	5 (20%)	0,002*
Спленомегалия, n (%)		16 (48,5%)	7 (21,2%)	0,008*	8 (66,7%)	7 (58,3%)	1	13 (52%)	7 (28%)	0,04*
Поражение нервной системы, n (%)		14 (42,4%)	5 (15,1%)	0,008*	8 (66,7%)	4 (33,3%)	0,13	12 (48%)	6 (24%)	0,04*

Таблица 25. Характеристика пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления на момент установления диагноза ювенильного артрита и верификации аутовоспалительного заболевания (n=70) (продолжение).

Клинические проявления		На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value	На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value	На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value
Характеристика неврологической симптоматики, n (%)	Головная боль, n (%)	11 (33,3%)	3 (9,1%)	0,014 *	1 (8,3%)	1 (8,3%)	1	3 (12%)	4 (16%)	1
	Асептический менингит, n (%)	-	-	-	1 (8,3%)	-	1	-	-	-
	Гидроцефалия, n (%)	1 (3%)	1 (3%)	1	-	-	-	-	-	-
	Отставание в психо-речевом развитии, n (%)	2 (6,1%)	1 (3%)	1	1 (8,3%)	1 (8,3%)	1	5 (20%)	1 (4%)	0,13
	Сочетание гидроцефалии, асептического менингита и отставания в психо-речевом развитии, n (%)	-	-	-	1 (8,3%)	-	1	-	-	-
	Сочетание головной боли и гидроцефалии, n (%)	-	-	-	-	1 (8,3%)	1	-	-	-
	Сочетание головной боли и отставания в психо-речевом развитии, n (%)	-	-	-	1 (8,3%)	-	1	2 (8%)	1 (4%)	1
	Сочетание гидроцефалии и отставания в психо-речевом развитии, n (%)	-	-	-	1 (8,3%)	-	1	2 (8%)	-	0,48
	Сочетание головной боли, гидроцефалии и отставания в психо-речевом развитии, n (%)	-	-	-	2 (16,7%)	1 (8,3%)	1	-	-	-

Таблица 25. Характеристика пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления на момент установления диагноза ювенильного артрита и верификации аутовоспалительного заболевания (n=70) (продолжение).

Клинические проявления		На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value	На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value	На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value
Тугоухость, n (%)		3 (9,1%)	3 (9,1%)	1	2 (16,7%)	2 (16,7%)	1	2 (8%)	1 (4%)	1
Миалгия, n (%)		17 (51,5%)	7 (21,2%)	0,005*	4 (33,3%)	2 (16,7%)	0,48	5 (20%)	5 (20%)	1
Перикардит, n (%)		7 (21,2%)	2 (6,1%)	0,05*	3 (25%)	-	0,24	6 (24%)	1 (4%)	0,07
Плеврит, n (%)		2 (6,1%)	-	0,48	1 (8,3%)	1 (8,3%)	1	2 (8%)	-	0,48
Боли в животе, n (%)		10 (30,3%)	3 (9,1%)	0,02*	-	-	-	2 (8%)	1 (4%)	1
Боли в грудной клетке, n (%)		4 (12,1%)	1 (3%)	0,24	1 (8,3%)	-	1	-	-	-
Поражение глаз, n (%)		8 (24,2%)	4 (12,1%)	0,04*	3 (25%)	-	0,24	4 (16%)	2 (8%)	0,48
Характеристика поражения глаз, n (%)	Односторонний увеит, n (%)	5 (15,1%)	2 (6,1%)	0,24	-	-	-	-	-	-
	Двусторонний увеит, n (%)	1 (3%)	1 (3%)	1	1 (8,3%)	-	1	-	-	-
	Конъюнктивит, n (%)	-	-	-	2 (16,7%)	-	0,48	3 (12%)	1 (4%)	0,48
	Ангиопатия сетчатки, n (%)	2 (6,1%)	1 (3%)	1	-	-	-	-	-	-
	Врожденная катаракта, n (%)	-	-	-	-	-	-	1 (4%)	1 (4%)	1
Периорбитальный отек, n (%)		4 (12,1%)	2 (6,1%)	0,48	-	-	-	-	-	-
Афтозный стоматит, n (%)		2 (6,1%)	1 (3%)	1	-	-	-	-	-	-
Клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта, n (%)		8 (24,2%)	4 (12,1%)	0,04*	1 (8,3%)	-	1	7 (28%)	3 (12%)	0,13

Таблица 25. Характеристика пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления на момент установления диагноза ювенильного артрита и верификации аутовоспалительного заболевания (n=70) (продолжение).

Клинические проявления		На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value	На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value	На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value
Клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта, n (%)	Жидкий стул, n (%)	3 (9,1%)	2 (6,1%)	1	1 (8,3%)	-	1	3 (12%)	2 (8%)	1
	Жидкий стул с примесью крови, n (%)	2 (6,1%)	1 (3%)	1	-	-	-	-	-	-
	Рвота, n (%)	2 (6,1%)	1 (3%)	1	-	-	-	3 (12%)	1 (4%)	0,48
	Рвота в сочетании с жидким стулом, n (%)	1 (3%)	-	1	-	-	-	1 (4%)	-	1
Изменения по данным эндоскопического исследования ЖКТ, n (%)		20 (60,6%)	18 (54,5%)	0,48	5 (41,7%)	4 (33,3%)	1	6 (24%)	5 (20%)	1
Изменения по данным эндоскопического исследования ЖКТ, n (%)	Гастрит, n (%)	3 (9,1%)	2 (6,1%)	1	2 (16,7%)	1 (8,3%)	1	2 (8%)	-	0,48
	Эрозивный гастрит, n (%)	1 (3%)	1 (3%)	1	-	1 (8,3%)	1	-	-	-
	Эрозивный проктит+ эрозивный гастрит + дуоденит+еюнит, n (%)	1 (3%)	-	1	-	-	-	-	-	-
	Эрозивный илеит + эрозивный гастрит + дуоденит, n (%)	1 (3%)	1 (3%)	1	-	-	-	-	-	-
	Эрозивный сигмоидит + гастрит + еюнит, n (%)	1 (3%)	-	1	-	-	-	-	-	-

Таблица 25. Характеристика пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления на момент установления диагноза ювенильного артрита и верификации аутовоспалительного заболевания (n=70) (продолжение).

Клинические проявления		На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value	На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value	На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value
Изменения по данным эндоскопического исследования ЖКТ, n (%)	Гастрит + Бульбит, n (%)	-	1 (3%)	1	-	-	-	-	-	-
	Гастрит + дуоденит + еюнит, n (%)	3 (9,1%)	1 (3%)	0,48	-	-	-	-	-	-
	Гастрит + дуоденит, n (%)	3 (9,1%)	5 (15,1%)	0,48	2 (16,7%)	2 (16,7%)	1	-	-	-
	Бульбит + дуоденит, n (%)	1 (3%)	1 (3%)	1	-	-	-	-	-	-
	Бульбит, n (%)	2 (6,1%)	1 (3%)	1	-	-	-	-	-	-
	Дуоденит, n (%)	1 (3%)	-	1	1 (8,3%)	-	1	2 (8%)	2 (8%)	1
	Сигмоидит, n (%)	3 (9,1%)	-	0,24	-	-	-	-	-	-
	Илеит, n (%)	-	-	-	-	-	-	1 (4%)	1 (4%)	1
Вторичный ГФС, n (%)		7 (21,2%)	2 (6,1%)	0,05*	1 (8,3%)	1 (8,3%)	1	7 (28%)	1 (4%)	0,04*
Амилоидоз, n (%)		1 (3%)	1 (3%)	1	-	-	-	-	-	-
Лабораторные показатели		**Подгруппа 1А (n=33) Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A***			**Подгруппа 1Б (n=12) Пациенты с вариантами в гене *NLRP3***			**Подгруппа 1В (n=25) Пациенты с недифференцированным АВЗ**		
		На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value	На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value	На момент установления диагноза ЮА	На момент установления диагноза АВЗ	p-value
Эритроциты, млн/мл, Me (IQR), N=4-5,2		4,27 (3,8;5,01)	4,46 (4,76;5,08)	0,38	3,8 (3,6;4)	4,1 (3,3;4,8)	0,6	3,7 (3,2;3,8)	4,4 (3,5;4,9)	0,05*
Гемоглобин, г/л, Me (IQR), N=115-145		108 (101;118)	123 (113;127,5)	0,002*	100 (95;107)	119 (99;127)	0,007*	99 (89,7;105,3)	125 (118;130)	0,006*

Таблица 25. Характеристика пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления на момент установления диагноза ювенильного артрита и верификации аутовоспалительного заболевания (n=70) (продолжение).

Лабораторные показатели	Подгруппа 1А (n=33) Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A*			Подгруппа 1Б (n=12) Пациенты с вариантами в гене *NLRP3*			Подгруппа 1В (n=25) Пациенты с недифференцированным АВЗ		
	На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value	На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value	На момент установления диагноза ЮА	На момент верификации диагноза АВЗ	p-value
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (IQR), N=4,5-11,5	11,16 (8,9;15,23)	7,2 (5,76;10,4)	0,06	14,7 (12,2;26,1)	8,1 (6,6;10,8)	0,002*	16,2 (15;17,6)	7,8 (5,6;9)	0,001*
Нейтрофилы, тыс/мкл, Me (IQR), N=1,1-9,9	7,61 (4,31;10,23)	3,18 (2,05;5,73)	0,09	10,4 (7,8;16,8)	3,9 (2,8;6,7)	0,002*	11,1 (8,3;13,5)	3,3 (2,9;4)	0,002*
Тромбоциты, тыс/мкл, Me (IQR), N=150-450	372 (316;469)	279 (233;402)	0,000*	446 (291;567)	312 (216;464)	0,21	452 (320;589)	268 (236;343)	0,005*
СОЭ, мм/ч, Me (IQR), N=0-20	34 (15;52)	7 (2,5;25)	0,001*	38 (25;52)	22,5 (5;28)	0,005*	53 (35;58)	4 (2;13)	0,001*
СРБ, мг/л, Me (IQR), N<5	43 (7,8;102,39)	5,4 (0,48;13,5)	0,006*	46 (13;79)	12,6 (4,7;18,5)	0,05*	73 (47;100)	7 (0,2;28,4)	0,001*
АЛТ, Ед/л, Me (IQR), N<40	19 (11;26)	25 (12;37)	0,54	17 (11;26)	20 (11;29,3)	0,57	40 (23;90)	22 (16;30)	0,09
АСТ, Ед/л, Me (IQR), N<42	28 (23;37)	22 (17;32)	0,15	28 (24;32)	18 (21;33)	0,85	28 (18;34)	20 (12;29)	0,46
ЛДГ, Ед/л, Me (IQR), N=91-295	237 (173;301)	248 (168,5;237)	0,16	200 (187;371)	210 (171;270)	0,42	365 (289;460)	278 (200;312)	0,09
Ферритин, нг/мл, Me (IQR), N=12-84	129,34 (54,2;349,2)	45,6 (24,4;88)	0,02*	45,8 (38,7;98,5)	37,2 (29;54,5)	0,23	60 (42;567)	34 (23;48)	0,05*
ВАШ врача, 0-100 мм, Me (25%; 75%)	65 (48;76)	12 (9;44)	0,003*	73 (61,5;83,5)	20 (14;47)	0,002*	75 (62,5;85,5)	15 (10;45)	0,001*
ВАШ пациента/законного представителя, 0-100 мм, Me (25%; 75%)	70 (54;78)	15 (8;46)	0,002*	75 (63;84,5)	22 (12;50)	0,002*	76 (70;82,5)	17 (10;49)	0,002*
CHAQ (0-3), Me (25%; 75%)	0,75 (0,5;1,5)	-	-	0,5 (0,25;1)	-	-	0,5 (0,25;1)	-	-
JADAS71, Me (25%; 75%)	16,2 (12;21,5)	-	-	21 (18;25)	-	-	20 (17,5;23)	-	-
AIDAI, Me (25%; 75%)	-	9 (5;36)	-	-	20 (6;42)	-	-	12 (5;40)	-

Примечание: * – статистически значимые различия между группами.

Таблица 26. Лекарственная терапия, проводимая в период после установления диагноза ювенильного артрита до верификации аутовоспалительного заболевания, 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)	
НПВП	Нимесулид (мг/кг)	71 (50%) 43 (30,3%)	4±0,6	8 (4;11) Недель	53 (75,7%) 32 (45,7%)	4±0,7	11 (7;14)* недель	18 (25%) 11 (15,3%)	4±0,5	7 (4;10) недель	**0,000**[#]
	Ибупрофен (мг/кг)	26 (18,3%)	10±0,5		20 (28,5%)	10±0,7		6 (8,3%)	10±0,4		**0,002**[#]
	Диклофенак (мг/кг)	2 (1,4%)	2,3±0,2		1 (1,4%)	2		1 (1,4%)	2,5±0,4		1
Антибактериальная Терапия		55 (38,7%)	-	4 (2;6)* нед.	27 (38,6%)	-	4 (2;6)* нед.	28 (38,9%)	-	3 (2;4)* нед.	1
ГК внутривенные (метилпреднизолон) (мг/кг)		73 (51,4%)	10±2,4	3 (2;5) дней	34 (48,6%)	12,5±1,7	5 (2;6) дней	39 (54,2%)	13,7±3,8	5 (2;7) дней	0,61
ГК внутривенные (дексаметазон) (мг/м^2)		30 (21,1%)	14±4	10 (4,5;16) дней	10 (14,3%)	13,5±1,5	11 (6;16) дней	20 (27,8%)	14,5±3,8	21 (16;26) дней	0,06
Внутрисуставно ГК (бетаметазон)		5 (3,5%)	-	-	4 (5,7%)	-	-	1 (1,4%)	-	-	0,2
ГК перорально (мг/кг)		49 (34,5%)	1,1±0,4	5 (3;7,5)* нед.	35 (50%)	0,9 ±0,4	8 (5;11)* нед.	14 (19,4%)	1,2±0,45	4 (2;6,5)* нед.	**0,000**[#]
ВВИГ (мг/кг/курс)		51 (35,9%)	1400±300	1-2 дней	24 (34,3%)	1100±200	1-2 дней	27 (37,5%)	1100±500	1-2 дней	0,72
Иммунодепрессанты		**109 (76,8%)**			**51 (72,9%)**			**58 (80,5%)**			0,32
Метотрексат (мг/м^2)		73 (51,4%)	15±2	26 мес.	34 (48,6%)	15,5±1,7	24 мес.	39 (54,2%)	15±2,5	28 мес.	0,61
Циклоспорин (мг/кг)		32 (22,5%)	4,3±0,5	29 мес.	13 (18,6%)	4±0,6	18 мес.	19 (26,4%)	4,5±0,5	36 мес.	0,31
Сульфасалазин (мг/кг)		4 (2,8%)	35±4,5	2 мес.	2 (2,9%)	37,5±3,5	2,75 мес.	2 (2,8%)	35±5	1,25 мес.	1
Азатиоприн (мг/кг)		1 (0,7%)	2	62 мес.	1 (1,4%)	2	62 мес.	-	-	-	1
Месалазин (мг/кг)		1 (0,7%)	50	54 мес.	1 (1,4%)	50	54 мес.	-	-	-	1
Лефлуномид (мг/кг)		1 (0,7%)	20	12 мес.	-	-	-	1 (1,4%)	20	12 мес.	1

Примечание: * – суммарная длительность всех назначений, [#] – статистически значимые различия между группами, ЮА – ювенильный артрит, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГК – глюкокортикоиды, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин.

Таблица 27. Характеристика противоревматической терапии в период от установления диагноза ювенильного артрита до верификации аутовоспалительного заболевания у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления (n=70).

Терапия	Общая когорта (n=70) пациентов с АВЗ			Подгруппа 1А (n=33) Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A*			Подгруппа 1Б (n=12) Пациенты с вариантами в гене *NLRP3*			Подгруппа 1В (n=25) Пациенты с недифференцированным АВЗ		
	Общее число пациентов n=70, %	Средняя Доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=33, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮИА до верификации АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=12, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=25, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)
НПВП	**53 (75,7%)**											
Нимесулид (мг/кг)	32 (45,7%)	4±0,7(5)	11 (7;14)*нед.	17 (51,5%)	4±0,8	8 (5;10)* нед.	4 (33,3%)	4,75±0,5	14 (10;18)* нед.	11 (44%)	4±0,8	12 (8;16)*нед.
Ибупрофен (мг/кг)	20 (28,6%)	10±0,7		10 (30,3%)	10±0,6		1 (8,3%)	10		9 (36%)	10±0,8	
Диклофенак (мг/кг)	1 (1,4%)	2		-	-		-	-		1 (4%)	2	
Актибактериальные препараты	**27 (38,6%)**	-	4 (2;6)* нед.	12 (36,3%)	-	4,5 (2;6)* нед.	3 (25%)	-	5 (3;7)* нед.	12 (48%)	-	3 (1,5;6)* нед.
Глюкокортикоиды												
Внутривенно												
Метилпреднизолон (мг/кг)	34 (48,6%)	12,5±1,7	5 (2;6) дней	12 (36,3%)	11,8±1,7	5 (2;7) дней	3 (25%)	15 ±1,5	5 (3;7) дней	19 (76%)	12,5 ±1,7	4 (3;5) дней
Дексаметазон (мг/м$^{2)}$	10 (14,3%)	13,5±1,5	11 (6;16) дней	3 (9,1%)	16 ±3	12 (5;20) дней	2 (16,7%)	10 ±2,8	7 (5;10) дней	5 (20%)	13,5 ±3,5	14 (8;16) дней
Внутрисуставно												
Бетаметазон	4 (5,7%)	-	-	2 (6,1%)	-	-	1 (8,3%)	-	-	1 (4%)	-	-

Таблица 27. Характеристика противоревматической терапии в период от установления диагноза ювенильного артрита до верификации аутовоспалительного заболевания у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления (n=70) (продолжение).

Терапия	1-ая группа Пациенты с АВЗ (n=70)			Подгруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)			Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=12)			Подгруппа 1В Пациенты с недифференцированным АВЗ (n=25)		
	Общее число пациентов n=70, %	Средняя Доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=33, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=12, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=25, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)
Глюкокортикоиды перорально (мг/кг)	35 (50%)	0,9 ±0,4	8 (5;11)* нед.	15 (45,5%)	0,7 ±0,2	8 (5;12)* нед.	4 (33,3%)	0,8±0,4	7 (4;10)* нед.	16 (64%)	1,1±0,7	10 (7;12,5)* нед.
ВВИГ (мг/кг/курс)	24 (34,3%)	1100±200	1-2 дней	6 (18,1%)	1000±200	1-2 дней	5 (41,6%)	1200±200	1-2дней	13 (52%)	1300±300	1-3 дней
Иммунодепрес-санты	**51 (72,9%)**											
Метотрексат (мг/м^2)	34 (48,6%)	15,5±1,7	24 мес.	16 (48,5%)	16,5±1,9	16 мес.	5 (41,7%)	15±0,9	32 мес.	13 (52%)	17,5±1,4	24 мес.
Циклоспорин (мг/кг)	13 (18,6%)	4 ±0,6	18 мес.	6 (18,1%)	4±0,6	17 мес.	-	-	-	7 (28%)	4,3±0,5	18 мес.
Азатиоприн (мг/кг)	1 (1,4%)	2	62 мес.	1 (3%)	2	62 мес.	-	-	-	-	-	-
Месалазин (мг/кг)	1 (1,4%)	50	54 мес.	1 (3%)	50	54 мес.	-	-	-	-	-	-
Сульфасалазин (мг/кг)	2 (2,9%)	37,5±3,5	2,75 мес.	1 (3%)	35	2 мес.	-	-	-	1 (4%)	40	3,5 мес.

Таблица 28. Распределение генно-инженерных биологических препаратов после первого назначения в период после установления диагноза ювенильного артрита 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 последова-тельных недель по 4 введения	2 (2,9%)	375±0	2 курса по 4 введения: 1 введение 1 раз в нед. В течение 4-х последова-тельных недель по 4 введения	1 (1,4%)	375	1 курс по 4 введения: 1 введение 1 раз в нед. В течение 4-х последова-тельных 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

Примечание: * – суммарная длительность всех назначений, # – статистически значимые различия между группами, ЮА – ювенильный артрит, ГИБП – генно-инженерный биологический препарат.

Таблица 29. Распределение генно-инженерных биологических препаратов после первого назначения в период после установления диагноза ювенильного артрита у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления (n = 70).

Терапия	1-ая группа Пациенты с АВЗ (n=70)			Подгруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)			Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=12)			Подгруппа 1В Пациенты с недифференцированным АВЗ (n=25)		
	Общее число пациентов n=70, %	Средняя Доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=33, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=12, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=25, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)
ГИБП	57 (81,4%)			24 (72,7%)			11 (91,7%)			22 (88%)		
Тоцилизумаб (мг/кг)	40 (57,1%)	10±2	3 мес.	13 (39,4%)	10±2	4,5 мес.	8 (66,7%)	10±2	3 мес.	19 (76%)	10±2	3 нед.
Адалимумаб мг/введение	1 (1,4%)	20	14 мес.	1 (3%)	20	14 мес.	-	-	-	-	-	-
Абатацепт (мг/кг)	3 (4,3%)	10±0	6 мес.	3 (9,1%)	10±0	6 мес.	-	-	-	-	-	-
Канакинумаб (мг/кг)	6 (8,6%)	4±0	4 мес.	2 (6,1%)	4±0	1,75 мес.	2 (16,7%)	4 ±0	9 мес.	2 (8%)	4±0	1,5 мес.
Инфликсимаб (мг/кг)	2 (2,9%)	4±0	10 мес.	2 (6,1%)	4±0	10 мес.	-	-	-	-	-	-

Примечание: * – суммарная длительность всех назначений, # – статистически значимые различия между группами, ГИБП – генно-инженерный биологический препарат.

Таблица 29. Распределение генно-инженерных биологических препаратов после первого назначения в период после установления диагноза ювенильного артрита у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления (n = 70) (продолжение).

Терапия	1-ая группа Пациенты с АВЗ (n=70)			Подгруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)			Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=12)			Подгруппа 1В Пациенты с недифференцированным АВЗ (n=25)		
	Общее число пациентов n=70, %	Средняя Доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=33, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=12, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=25, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)
Ритуксимаб (мг/м$^{2/}$введение)	2 (2,9%)	375±0	2 курса по 4 введения: 1 введение 1 раз в нед. в течение 4-х последова-тельных недель по 4 введения	1 (3%)	375	2 курса по 4 введения: 1 введение 1 раз в нед. в течение 4-х последова-тельных недель по 4 введения	-	-	-	1 (4%)	375	3 курса по 4 введения: 1 введение 1 раз в нед. в течение 4-х последова-тельных недель по 4 введения
Этанерцепт (мг/кг)	2 (2,9%)	0,8±0	4 мес.	1 (3%)	0,8±0	1,25 мес.	1 (8,3%)	0,8±0	9 мес.	-	-	-
Цертолизумаб (мг/введение)	1 (1,4%)	200	4 нед.	1 (3%)	200	4 нед.	-	-	-	-	-	-

Примечание: * – суммарная длительность всех назначений, # – статистически значимые различия между группами.

Таблица 30. Распределение генно-инженерных биологических препаратов после трех эмпирических переключений в период после установления диагноза ювенильного артрита и до верификации аутовоспалительного заболевания 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#**
Один ГИБП	94 (66,2%)			37 (52,9%)			57 (79,1%)			**0,001#**
Два ГИБП	29 (20,4%)			17 (24,3%)			12 (16,7%)			0,30
Три ГИБП	5 (3,5%)			2 (2,9%)			3 (4,2%)			0,67
Четыре ГИБП	1 (0,7%)			1 (1,4%)			-			1
Тоцилизумаб (мг/кг)	83 (58,4%)	10±2	40 мес.	28 (40%)	10±2	5,5 мес.	55 (76,3%)	10±2	25 мес.	**0,000#**
Адалимумаб мг/введение	4 (2,8%)	28±10,5	8 мес.	2 (2,9%)	27±10,5	7 мес.	2 (2,8%)	30±10	9 мес.	1
Канакинумаб (мг/кг)	31 (21,8%)	4±0	10 мес.	20 (28,6%)	4±0	6 мес.	11 (15,3%)	4±0	14 мес.	0,06
Инфликсимаб (мг/кг)	1 (0,7%)	4	9 мес.	1 (1,4%)	4	9 мес.	-	-	-	1
Этанерцепт (мг/кг)	3 (2,1%)	0,8±0	8 мес.	1 (1,4%)	0,8±0	9 мес.	2 (2,8%)	0,8±0	7 мес.	0,49
Абатацепт (мг/кг)	2 (1,4%)	10±0	8 мес.	2 (2,9%)	10±0	8 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 последова-тельных недель по 4 введения	2 (2,9%)	375±0	2 курса по 4 введения: 1 введение 1 раз в нед. В течение 4-х последова-тельных недель по 4 введения	1 (1,4%)	375	2 курса по 4 введения: 1 введение 1 раз в нед. В течение 4-х последова-тельных недель по 4 введения	1
Сарилумаб (мг/кг)	2 (1,4%)	4	1,5 мес.	1 (1,4%)	4	2 нед.	1 (1,4%)	4	3 мес.	1

Примечание: * – суммарная длительность всех назначений, # – статистически значимые различия между группами, ЮА – ювенильный артрит, ГИБП – генно-инженерный биологический препарат.

Таблица 31. Распределение генно-инженерных биологических препаратов после трех эмпирических переключений в период после установления диагноза ювенильного артрита и до верификации аутовоспалительного заболевания у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления (n=70).

Терапия	1-ая группа Пациенты с АВЗ (n=70)			Подгруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)			Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=12)			Подгруппа 1В Пациенты с недифференцированным АВЗ (n=25)		
	Общее число пациентов n=70, %	Средняя Доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=33, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=12, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=25, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)
ГИБП	57 (81,4%)			25 (75,8%)			11 (91,7%)			21 (84%)		
Один ГИБП	37 (52,9%)			14 (42,4%)			9 (75%)			14 (56%)		
Два ГИБП	17 (24,3%)			10 (30,3%)			2 (16,7%)			5 (20%)		
Три ГИБП	2 (2,9%)			1 (3%)			-			1 (4%)		
Четыре ГИБП	1 (1,4%)			-			-			1 (4%)		
Тоцилизумаб (мг/кг)	28 (40%)	10±2	3 мес.	12 (36,3%)	10±2	7 мес.	8 (66,7%)	10±2	6 мес.	8 (32%)	10±2	4 мес.
Адалимумаб мг/введение	2 (2,9%)	30±10	4,5 мес.	1 (3%)	40	2 мес.	1 (8,3%)	20	7 мес.	-	-	-
Абатацепт (мг/кг)	2 (2,9%)	10±0	6 мес.	2 (6,1%)	10±0	8 мес.	-	-	-	-	-	-
Канакинумаб (мг/кг)	20 (28,6%)	4±0	4 мес.	6 (18,2%)	4±0	5 мес.	5 (41,7%)	4±0	12 мес.	9 (36%)	4±0	7 мес.
Инфликсимаб (мг/кг)	1 (1,4%)	4,3±0,5	8 мес.	1 (3%)	4±0	12 мес.	-	-	-	-	-	-

Таблица 31. Распределение генно-инженерных биологических препаратов, после трех эмпирических переключений в период после установления диагноза ювенильного артрита и до верификации аутовоспалительного заболевания у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления (n=70) (продолжение).

Терапия	1-ая группа Пациенты с АВЗ (n=70)			Подгруппа 1А Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33)			Подгруппа 1Б Пациенты с вариантами в гене *NLRP3* (n=12)			Подгруппа 1В Пациенты с недифференцированным АВЗ (n=25)		
	Общее число пациентов n=70, %	Средняя Доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=33, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=12, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=25, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии от установления диагноза ЮА до верификации АВЗ, Me (IQR)
Ритуксимаб (мг/м$^{2/}$введение)	2 (2,9%)	375±0	3 курса по 4 введения: 1 введение 1 раз в нед. в течение 4-х последова-тельных недель по 4 введения	2 (6,1%)	375	3 курса по 4 введения: 1 введение 1 раз в нед. в течение 4-х последова-тельных недель по 4 введения	-	-	-	-	-	-
Этанерцепт (мг/кг)	1 (1,4%)	0,8	6 мес.	1 (3%)	0,8	6 мес.	-	-	-	-	-	-
Сарилумаб (мг/кг)	1 (1,4%)	4	1,5 мес.	-	-	-	-	-	-	1 (4%)	4	1,5 мес.

Примечание: * – суммарная длительность всех назначений.

Вторичная неэффективность первого ГИБП наблюдалась у 8/129 (6,2%) пациентов, из них 2/8 – первой группы и 6/8 – второй; в первой группе – у 2/57 (3,5%) (все с вариантами в гене *TNFRSF1A*) – вторичная неэффективность тоцилизумаба; у 6/72 (8,3%) пациентов второй группы – вторичная неэффективность тоцилизумаба (5/6, 83,3%) и сарилумаба (1/6,16,7%).

У 19/57 (33,3%) пациентов первой группы (10/19 (52,6%), 6/19 (31,6%), 3/19 (15,8%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно) с первичной неэффективностью ГИБП проведена эскалация терапии ГК: у 16/19 (84,2%), получавших тоцилизумаб (7/16 (43,7%), 6/16 (37,5%), 3/16 (18,8%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно), по 1/19 (5,3%) пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* – этанерцепт, инфликсимаб и ритуксимаб, соответственно. Внутривенные ГК (метилпреднизолон) в средней дозе 12,5±2,5 мг/кг/введение и пероральные ГК в средней дозе 0,75±0,25 мг/кг/сутки назначены 9/19 (47,4%), доза пероральных ГК увеличена до 1 мг/кг/сутки 10/19 (52,6%) пациентов (табл. 30, 31).

У 14/19 (73,7%) пациентов на фоне эскалации терапии ГК достигнута ремиссия заболевания, что в последующем позволило снизить дозу пероральных ГК до поддерживающей (0,3±0,2 мг/кг/сутки). У 5/19 (26,3%) пациентов (5/12 (41,7%) – с вариантами в гене *NLRP3*), получавших тоцилизумаб, после снижения дозы ГК вновь повысилась активность заболевания.

У 16/39 (41%) пациентов первой группы несмотря на первичную неэффективность ГИБП (7/21 (33,3%), 4/6 (66,7%), 5/12 (41,7%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно) до верификации диагноза АВЗ продолжена биологическая терапия: у 12/16 (81,3%) – тоцилизумабом (3/10 (30%), 1/6 (16,7%), 8/16 (50%) с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно); у 2/16 (12,5%) – абатацептом (2/3 (66,7%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*), у 1/16

(6,25%) – инфликсимабом (1/2 (50%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, у 1/16 (6,25%) – этанерцептом (1/1 (100%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*).

Активность заболевания сохранялась у 41/70 (65,7%) пациентов первой группы (21/33 (63,6%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A*, 9/12 (75%) – в *NLRP3*, 11/25 (44%) – в других генах аутовоспаления) и 12/72 (16,7%) – второй: у 13/70 (18,6%) – «биологически наивных», получавших иммунодепрессанты в сочетании с ГК и ВВИГ (9/13 (69,2%) с выявленными вариантами в гене *TNFRSF1A*, 1/13 (7,7%) – с вариантами в гене *NLRP3*, 3/13 (23%) – в других генах аутовоспаления), и у 28/70 (40%) – «биологически не наивных» с неэффективностью/неполным ответом на первый ГИБП (11/33 (33,3%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A*, 9/12 (75%) – *NLRP3*, 8/25 (32%) – в других генах аутовоспаления).

Переключение на второй ГИБП выполнено у 38/40 (95%) пациентов общей когорты, из них у 23/38 (60,5%) – первой группы и 15/38 (39,5%) – второй (табл. 30, 31).

У 23/28 (82,1%) пациентов первой и 12/12 (100%) второй группы переключение на второй ГИБП проведено в связи сохраняющейся активностью заболевания, у 3/55 (5,5%) пациентов второй группы с эффективностью тоцилизумаба, в связи с развитием нежелательных явлений (аллергической реакции – у 2/3 (66,6%) и стойкой лейкопении – у 1/3 (33,3%)).

Переключение на канакинумаб выполнено у 24/38 (63,2%) пациентов общей когорты: 15/23 (65,2%) – первой группы (4/15 (26,7%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A*, 3/15 (20%) – *NLRP3*, 8/15 (53,3%) – в других генах аутовоспаления) и 9/15 (60%) – второй; на адалимумаб – у 6/38 (15,8%) пациентов общей когорты (4/23 (17,4%) пациентов первой группы (2/4 (50%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A*, 1/4 (25%) – *NLRP3*, 1/4 (25%) – в других генах аутовоспаления) и 2/15 (13,3%) – второй); на тоцилизумаб – у 2/15 (13,3%) пациентов второй группы; на этанерцепт – у 4/38 (10,5%) пациентов общей когорты: 2/23 (8,7%) – первой группы (1/2 (50%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 1/2 (50%) – в других генах аутовоспаления) и 2/15 (13,3%) – второй;

на ритуксимаб – у 1/23 (4,3%) пациентов первой группы (1/1 – с вариантами в гене *TNFRSF1A*), на сарилумаб – у 1/23 (4,3%) пациентов первой группы (1/1 – с вариантами в других генах аутовоспаления) (табл. 30, 31).

На фоне применения второго ГИБП ремиссия достигнута у 30/38 (78,9%) общей когорты: у 18/23 (78,3%) пациентов первой группы и 12/15 (80%) – второй. У 21/24 (87,5%) пациентов, получавших канакинумаб: 14/15 (93,3%) – первой группы (3/33 (12,1%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A*, 3/12 (25%) – *NLRP3*, 8/25 (32%) – в других генах аутовоспаления) и 7/9 (77,8%) – второй группы; у 3/6 (50%) – адалимумаб: 2/4 (50%) пациентов первой группы (1/4(3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 1/4 (8,3%) – в *NLRP3*) и 1/2 (50%) второй группы; у 2/2 (100%) пациентов – тоцилизумаб (все второй группы); 2/2 (100%) пациентов – этанерцепт (все второй группы); 1/1 (100%) – ритуксимаб (пациент с вариантами в гене *TNFRSF1A)*; у 1/1 (100%) пациентов – сарилумаб (пациент с вариантами в других генах аутовоспаления) (табл. 30, 31).

Первичная неэффективность второго ГИБП зарегистрирована у 5/38 (13,2%) пациентов общей когорты: 4/23 (17,4%) пациентов первой группы (2/4 (50%) и 2/4 (50%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A* и в других генах аутовоспаления, соответственно) и 1/15 (6,7%) – второй группы; первичная неэффективность адалимумаба – у 3/38 (7,9%) пациентов общей когорты: 2/4 (50%) – первой группы (1/2 (50%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 1/2 (50%) – в других генах аутовоспаления) и 1/2 (50%) второй группы; этанерцепта – у всех пациентов первой группы, его получавших (n=2).

Неполный ответ на терапию вторым ГИБП зарегистрирован у 1/23 (4,3%) пациентов (1/1 – с вариантами в гене *TNFRSF1A*).

Вторичная неэффективность канакинумаба зарегистрирована у 2/15 (13,3%) пациентов второй группы.

Переключение на третий ГИБП до верификации диагноза АВЗ выполнено у 5/8 (62,5%) пациентов общей когорты: у 2/5 (40%) первой группы (1/2 (50%) - с вариантами в гене *TNFRSF1A* и 1/2 (50%) – в других генах аутовоспаления) и 3/3 (100%) пациентов второй группы. Ремиссия в условиях терапии

канакинумабом достигнута у пациента с вариантами в гене *TNFRSF1A* (1/3, 33,3%), тоцилизумабом – у 2/3 (66,7%) и сарилумабом – у 1/3 (33,3%) пациентов с системным ЮА. У пациента (1/25, 4%) с вариантами в других генах аутовоспаления сохранялась активность заболевания, что явилось основанием для переключения на четвертый ГИБП – тоцилизумаб, на фоне терапии, которым зарегистрирована ремиссия (табл. 30, 31).

Таким образом, в результате трех эмпирических переключений (четыре ГИБП) до генетической верификации диагноза ремиссия достигнута у 35/70 (50%) пациентов первой группы (у 17/23 (73,9%), 6/12 (50%), 12/22 (54,5%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно): у 20/35 (57,1%) пациентов, получавших канакинумаб (6/23 (26,1%), 5/12 (41,7%) и 9/22 (40,9%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно), 10/35 (28,6%) – тоцилизумаб (7/23 (30,4%), 1/12 (8,3%), 2/22 (9,1%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно), 2/35 (5,7%), 1/35 (2,9%), 1/35 (2,9%) с вариантами в гене *TNFRSF1A* – адалимумаб, инфликсимаб и ритуксимаб, соответственно, у 1/35 (2,9%) пациентов с вариантами в других генах аутовоспаления, получавшего сарилумаб (табл. 30, 31).

Активность заболевания сохранялась у 35/70 (50%) пациентов первой группы: у 13/70 (18,6%) «биологически наивных», получавших иммунодепрессанты, ВВИГ в сочетании или без ГК, и у 22/70 (31,4%) – «биологически ненаивных», получавших ГИБП. У 1/70 пациентов в других генах аутовоспаления активность заболевания на фоне терапии тоцилизумабом снизилась, но сохранялась стойкая лейкопения, что являлось показанием для смены ГИБП.

Для достижения ремиссии у 35/70 (59%) пациентов первой группы потребовалось в среднем 0,9±0,6 (мин. 0; макс. 3) эмпирических переключений между ГИБП (четыре ГИБП) (0,8±0,57 – у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A,* 0,4±0,5 –*NLRP3,* 1,3±0,6 – в других генах аутовоспаления).

6.3. Лекарственная терапия, проводимая после верификации диагноза АВЗ

Характеристика противоревматической терапии после верификации диагноза аутовоспалительного заболевания у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, представлена в табл. 32.

После верификации диагноза АВЗ у 13/35 (37,1%) пациентов в стадии ремиссии заболевания, которая была достигнута на фоне первого (n=10) и второго ГИБП (n=3), зарегистрирована вторичная неэффективность биологических препаратов (у 2/24 (8,3%), 2/11 (18,2%), 9/22 (40,9%) – пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно): у 9/13 (69%) пациентов, получавших тоцилизумаб (2/12 (16,7%), 1/8 (12,5%), 6/8 (75%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно); 3/13 – канакинумаб (1/5 (20%), 2/9 (22,2%) – с вариантами в гене *NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно); 1/13 (7,7%) – сарилумаб (пациент с вариантами в других генах аутовоспаления).

Азатиоприн в дозе 2 мг/кг/сутки и месалазин – 50 мг/кг/сутки продолжил получать 1/33 (3%) пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*; метотрексат – 16/70 (22,9%) пациентов первой группы (6/16 (37,5%), 3/5 (60%), 7/13 (53,8%) пациентов в средней дозе 13, 15 и 14 мг/м^2/введение с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно); циклоспорин – 11/70 (15,7%) пациентов первой группы (5/6 (83,3%) и 6/7 (85,7%) пациентов в средней дозе 4,5 и 4 мг/кг с вариантами в гене *TNFRSF1A* и в других генах аутовоспаления, соответственно). Медиана длительности терапии метотрексатом составила: 62 мес. у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A*, 30 мес. – *NLRP3*, 54 мес. – в других генах аутовоспаления; циклоспорином – 38 мес. в группе пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 40 мес. – с вариантами в других генах аутовоспаления. Длительность терапии азатиоприном и месалазином составила 108 месяцев. Сульфасалазин не получал

ни один из пациентов. Колхицин назначен 2/70 (2,9%) пациентов первой группы (табл. 32).

После генетической верификации диагноза АВЗ все 70 пациентов, включенных в исследование, получали ГИБП (табл. 32).

13/70 (18,6%) пациентов, которым до верификации диагноза АВЗ не проводилась биологическая терапия («биологически наивные»), по результатам генетического исследования назначены генно-инженерные биологические препараты (9/13 (69,2%) с выявленными вариантами в гене *TNFRSF1A*, 1/13 (7,7%) – с вариантами в гене *NLRP3*, 3/13 (23%) – в других генах аутовоспаления): 7/13 (53,8%) – канакинумаб (3/9 (33,3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 1/1 (100%) – с вариантами в гене *NLRP3*, 3/3 (100%) – в других генах аутовоспаления), 3/13 (23%) – тоцилизумаб (3/9 (33,3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*) и 3/13 (23%) – этанерцепт (3/9 (33,3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*) (табл. 32).

35/70 (50%) пациентов общей когорты (17/33 (51,5%), 6/12 (50%), 12/25 (48%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно) продолжили получать ГИБП, на фоне которых у них развилась ремиссия: 20/35 (57,1%) пациентов первой группы (6/20 (30%), 5/20 (25%), 9/20 (45%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно) – канакинумаб; 10/35 (28,6%) пациентов (7/10 (70%), 1/10 (10%), 2/10 (20%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно) – тоцилизумаб; 2/35 (5,7%) пациентов – адалимумаб (все с вариантами в гене *TNFRSF1A*), 1/35 (2,9%) пациентов – инфликсимаб (пациент с вариантами в гене *TNFRSF1A*), 1/35 (2,9%) – ритуксимаб (с вариантами в гене *TNFRSF1A*); 1/35 (2,9%) – сарилумаб (с вариантами в других генах аутовоспаления) (табл. 32).

6/70 (8,6%) пациентов продолжили получать ГИБП в сочетании с ГК в низкой дозе 0,2±0,1 мг/кг/сутки: 3/6 (50%) – тоцилизумаб (3/3 (100%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*); 3/6 (50%) – канакинумаб (2/3 (66,7%) – с

вариантами в гене *TNFRSF1A*, 1/3 (33,3%) – с вариантами в других генах аутовоспаления).

Коррекция биологической терапии проведена 16/70 (22,9%) пациентов (3/16 (18,75%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A*, 3/16 (18,75%) – *NLRP3*, 10/16 (62,5%) – в других генах аутовоспаления): 13/16 (81,2%) ранее получали тоцилизумаб (1/13 (7,7%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 2/13 (15,3%) – в гене *NLRP3*, 10/13 (77%) – в других генах аутовоспаления), 1/16 (6,2%) – канакинумаб (пациент с вариантами в гене *NLRP3*), 1/16 (6,2%) – адалимумаб (пациент с вариантами в гене *TNFRSF1A*), 1/16 (6,2%) – абатацепт (пациент с вариантами в гене *TNFRSF1A*).

После верификации диагноза АВЗ число пациентов, лечившихся тоцилизумабом, в сравнении с периодом после установления диагноза ЮА с 40/70 (57,1%) до 15/70 (21,4%), p=0,001, из них 12/15 (80%), 1/15 (6,7%), 2/15 (13,3%) составили дети с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно. Напротив, число пациентов, у которых применялся канакинумаб, в сравнении с периодом после установления диагноза ЮА значимо увеличилось с 13/70 (18,6%) до 44/70 (62,9%), p=0,001, из них 11/44 (25%), 10/44 (22,7%) и 23/44 (52,3%) составили пациенты с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно.

Адалимумаб продолжили получать 4/70 (5,7%) пациентов общей когорты (3/4 (75%) и 1/4 (25%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A* и *NLRP3*, соответственно); этанерцепт – 4/70 (5,7%) (4/4 (100%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*); ритуксимаб – 1/70 (1,4%) (с вариантами в гене *TNFRSF1A*); инфликсимаб – 1/70 (1,4%) (с вариантами в гене *TNFRSF1A*); сарилумаб – 1/70 (1,4%) (с вариантами в других генах аутовоспаления в других генах аутовоспаления). Абатацепт и цертолизумаб пегол после верификации диагноза АВЗ не получал ни один пациент (табл.32).

После получения результатов молекулярно-генетического исследования и верификации диагноза АВЗ 21/70 (30%) пациентов проведена коррекция терапии ГИБП. Ремиссия после коррекции терапии достигнута у 20/21 (95,2%)

пациентов (у 3/20 (15%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A*, 7/20 (35%) – *NLRP3*, 10/20 (50%) – в других генах аутовоспаления, p=0,06); достоверно чаще у пациентов с нАВЗ при сравнении пациентами с вариантами в гене *TNFRSF1A*, p=0,02.

Для достижения ремиссии потребовалось в среднем 0,42±0,85 (мин.0; макс.4) переключений (пять ГИБП) (0,62±1,11 – у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 0,36±0,64 – *NLRP3*, 0,22±0,51 – в других генах аутовоспаления).

До верификации диагноза АВЗ переключения ГИБП не потребовалось у 16/57 (28%) «биологически ненаивных» пациентов первой группы (11/24 (45,8%) пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A*, 3/11 (27,3%) – *NLRP3*, 2/22 (9,1%) – в других генах аутовоспаления). У 23/57 (40,4%) пациентов проведено переключение ГИБП: одно переключение – у 21/23 (91,3%) пациентов (8/24 (33,3%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A*, 4/11 (36,4%) – *NLRP3*, 9/22 (40,9%) – в других генах аутовоспаления); два переключения – у 1/23 (4,3%) с вариантами в гене *TNFRSF1A*; три переключения – у 1/23 (4,3%) с вариантами в других генах аутовоспаления. Продолжено лечение первым ГИБП в сочетании с ГК у 18/57 (31,6%) пациентов первой группы.

После верификации диагноза АВЗ переключения ГИБП не потребовалось у 43/57 (75,4%) «биологически ненаивных» пациентов первой группы (17/24 (70,8%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A*, 8/11 (72,7%) – *NLRP3*, 18/22 (81,8%) – в других генах аутовоспаления), что значимо больше, по сравнению с периодом до верификации диагноза, p=0,000. Переключение ГИБП проведено у 14/57 (24,6%) пациентов: одно переключение – у 7/57 (12,3%) (2/24 (8,3%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A*, 2/11 (18,2%) – *NLRP3*, 3/22 (13,6%) – в других генах аутовоспаления); два переключения – у 5/57 (8,7%) пациентов (3/24 (12,5%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A*, 1/11 (9%) – *NLRP3*, 1/22 (4,5%) – в других генах аутовоспаления; три переключения - у 1/57, четыре - у 1/57 пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*.

Статистически достоверное уменьшение количества переключений для достижения ремиссии после верификации диагноза АВЗ зарегистрировано в общей когорте первой группы и подгруппе пациентов с вариантами в других генах, ассоциированных с аутовоспалением (0,9±0,6 и 0,42±0,85; 1,3±0,6 и 0,22±0,51, среднее количество переключений до и после верификации диагноза АВЗ, соответственно; p=0,000 и p=0,000); в подгруппе пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A* и *NLRP3* достоверной разницы не получено, p=0,39 и p=0,64, соответственно.

Суммарно, после трех эмпирических переключений ГИБП до верификации диагноза АВЗ ремиссия достигнута у 35/57 (61,4%) «биологически ненаивных» пациентов первой группы: на фоне первого ГИБП без переключений у 16/35 (45,7%), на фоне второго ГИБП после одного переключения – у 17/35 (48,6%), на фоне третьего ГИБП после двух переключений – у 1/35 (2,9%), на фоне четвертого ГИБП после трех переключения – у 1/35 (2,9%) пациентов.

После верификации диагноза и четырех переключений ГИБП ремиссия, суммарно, достигнута у 69/70 (98,6%) «биологически ненаивных» пациентов первой группы: на фоне первого ГИБП без переключений – у 53/69 (76,8%) пациентов, на фоне второго ГИБП после одного переключения – у 10/69 (14,5%), на фоне третьего ГИБП после двух переключений – у 4/69 (5,8%), на фоне четвертого ГИБП после трех переключений – у 1/69 (2,9%) пациентов, на фоне пятого ГИБП после четырех переключений – у 1/69 (2,9%) пациентов.

Назначение первого ГИБП после верификации диагноза АВЗ обеспечило развитие ремиссии у 10/13 (76,9%) «биологически наивных» пациентов (6/10 (60%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A*, 1/10 (10%) – *NLRP3*, 3/10 (30%) – в других генах аутовоспаления).

Частота достижения ремиссии заболевания на фоне терапии первым ГИБП у пациентов, которым инициировался на основании результатов молекулярно-генетического исследования, была достоверно выше, чем у

пациентов. которым ГИБП назначались в соответствии с протоколами лечения ювенильного артрита, и составила 76,9% против 28%, p=0,002.

На фоне терапии канакинумабом ремиссия зарегистрирована у 6/10 (60%) пациентов (2/3 (66,7%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A*, 1/1 (100%) – *NLRP3*, 3/3 (100%) – в других генах аутовоспаления), тоцилизумабом – у 2/10 (20%) (2/3 (66,7%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*), этанерцептом – у 2/10 (20%) пациентов (2/3 (66,7%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*). У 3/13 (23%) пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* сохранялась активность заболевания, что потребовало одного переключения: с неэффективностью канакинумаба и этанерцепта – на тоцилизумаб, с неэффективностью тоцилизумаба – на канакинумаб).

Для достижения ремисии заболевания у всех «биологически наивных» пациентов после верификации АВЗ потребовалось в среднем 0,23±0,42 (мин.0; макс.1) переключений (два ГИБП) (0,33±0,47 – у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 0 – в гене *NLRP3*, 0 – в других генах аутовоспаления). В сравнении с «биологически ненаивными» пациентами у «биологически наивных» пациентов для достижения ремиссии потребовалось меньше переключений ГИБП (0,23±0,42 против 0,42±0,85), однако разница между «биологически наивными» и «биологически ненаивными» пациентами была не достоверной, p=0,8.

Для достижения ремиссии у «биологически наивных» пациентов на фоне терапии ГИБП, назначенных на основании результатов молекуляроно-генетичекого исследования, потребовалось достоверно меньше переключений, чем в условиях стандартной биологической терапии до верификации АВЗ (0,23±0,42 против 0,9±0,6, соответственно, p=0,001).

6.4. Отмена и переключение генно-инженерных биологических препаратов после верификации диагноза АВЗ

Канакинумаб отменен у 10/44 (22,7%) пациентов с АВЗ: у 2/10 (20%) (1/2 (50%), 1/2 (50%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A* и в других генах аутовоспаления, соответственно) по причине первичной неэффективности; у

3/10 (30%) – вторичной неэффективности (3/3 (100%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*); у 5/10 (50%) пациентов (1/5 (20%), 2/5 (40%), 2/5 (40%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления, соответственно) – по причине неполного эффекта. У 2/10 (20%) пациентов (1/2 (50%), 1/2 (50%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A* и в других генах аутовоспаления, соответственно) с первичной неэффективностью канакинумаба выполнено переключение на тоцилизумаб с последующим достижением ремиссии; у 2/10 (20%) пациентов (2/2 (100% – с вариантами в гене *TNFRSF1A*) с вторичной неэффективностью – на ритуксимаб с неполным эффектом, повторным переключением на канакинумаб и последующим достижением ремиссии; у 1/10 (10%) пациентов (с вариантами в гене *TNFRSF1A*) с вторичной неэффективностью – на адалимумаб с первичной неэффективностью, последующим переключением на тоцилизумаб и достижением ремиссии. У 1/10 (10%) пациентов (с вариантами в гене *TNFRSF1A*) с неполным эффектом (обострение колита), ранее лечившегося адалимумабом и инфликсимабом с недостаточным ответом, выполнено переключение на этанерцепт с вторичной неэффективностью, переключением на ритуксимаб с вторичной неэффективностью, переключением на тоцилизумаб с последующим достижением ремиссии длительностью 2 года, вторичной неэффективностью, переключением на голимумаб с достижением ремиссии; у 2/10 (20%) пациентов (2/2 (100%) – с вариантами в гене *NLRP3*) с неполным эффектом выполнено переключение на тоцилизумаб с достижением ремиссии и сарилумаб, соответственно, с первичной неэффективностью, повторным переключением на канакинумаб с увеличением его дозы до 8 мг/кг с неэффективностью; у 2/10 (20%) (2/2 (100%) пациентов – с вариантами в других генах аутовоспаления) с неполным эффектом – выполнено переключение на сарилумаб с достижением ремиссии у одного (3,8%) пациента, вторичной неэффективностью – у второго (3,8%), повторным назначением канакинумаба и достижением ремиссии заболевания (табл.32).

Таблица 32. Характеристика противоревматической терапии после верификации диагноза аутовоспалительного заболевания у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления (n = 70).

Терапия	1-ая группа Пациенты с АВЗ (n=70)			Подгруппа 1А (n=33) Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A*			Подгруппа 1Б (n=12) Пациенты с вариантами в гене *NLRP3*			Подгруппа 1В (n=25) Пациенты с недифференцированным АВЗ		
	Общее число пациентов n=70, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии после верификации диагноза АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=33, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии после верификации диагноза АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=12, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии после верификации диагноза АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=25, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии после верификации диагноза АВЗ, Me (IQR)
Глюкокортикоиды												
Внутривенно												
Метилпреднизолон (мг/кг)	12 (17,1%)	10±1,7	5 (3;7) дней	6 (18,1%)	9,5 ±1,1	5 (2;7) дней	3 (25%)	10 ±5	5 (3;7) дней	3 (12%)	10 ±5	4 (3;5) дней
Дексаметазон (мг/м^2)	3 (4,3%)	17±3,4	18 (12;24) дней	2(6,1%)	15 ±7	18 (12;24) дней	1 (8,3%)	10	-	-	-	-
Внутрисуставно												
Бетаметазон	2 (2,9%)	-	-	1 (3%)	-	-	-	-	-	1 (4%)	-	-
Глюкокортикоиды перорально (мг/кг)	17 (24,3%)	0,5 ±0,2	38 (23-50)* мес.	10 (30,3%)	0,5±0,2	34 (22;44)* мес.	3 (25%)	0,6±0,4	60 (35;74)* мес.	4 (16%)	0,5±0,3	19 (12;28)* мес.
ВВИГ (мг/кг/курс)	4 (5,7%)	1000±0	1-2 дней	2 (6,1%)	1000±0	1-2 дней	2 (16,7%)	1000±0	1-2 дней	-	-	-
Иммунодепрессанты	**31 (44,3%)**											
Метотрексат (мг/м^2)	16 (22,9%)	14±2,5	50 мес.	6 (18,1%)	13±2	62 мес.	3 (25%)	15 ±0	30 мес.	7 (28%)	14±3	54 мес.
Циклоспорин (мг/кг)	10 (14,3%)	4±0,5	37 мес.	5 (15,1%)	4,5±0,5	38 мес.	-	-	-	5 (20%)	4±0,5	40 мес.
Азатиоприн (мг/кг)	1 (1,4%)	2	108 мес.	1 (3%)	2	108 мес.	-	-	-	-	-	-
Месалазин (мг/кг)	1 (1,4%)	50	108 мес.	1 (3%)	50	108 мес.	-	-	-	-	-	-
Колхицин (мг/прием)	2 (2,9%)	0,75±0,25	31 мес.	1 (3%)	0,5	18 мес.	1 (8,3%)	1	44 мес.	-	-	-

Таблица 32. Характеристика противоревматической терапии после верификации диагноза аутовоспалительного заболевания у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления (n = 70) (продолжение).

Терапия	1-ая группа Пациенты с АВЗ (n=70)			Подгруппа 1А (n=33) Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A*			Подгруппа 1Б (n=12) Пациенты с вариантами в гене *NLRP3*			Подгруппа 1В (n=25) Пациенты с недифференцированным АВЗ		
	Общее число пациентов n=70, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии после верификации диагноза АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=33, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии после верификации диагноза АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=12, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии после верификации диагноза АВЗ, Me (IQR)	Общее число пациентов n=25, %	Средняя доза, (M±m)	Длительность терапии после верификации диагноза АВЗ, Me (IQR)
ГИБП	70 (100%)			33 (100%)			12 (100%)			25 (100%)		
Один ГИБП	24 (34,3%)			16 (48,5%)			4 (33,3%)			4 (16%)		
Два ГИБП	33 (47,1%)			11 (33,3%)			7 (58,3%)			15 (60%)		
Три ГИБП	9 (12,9%)			3 (9,1%)			1 (8,3%)			5 (20%)		
Четыре ГИБП	1 (1,4%)			1 (3%)								
Пять ГИБП	2 (2,9%)			1 (3%)						1 (4%)		
Семь ГИБП	1 (1,4%)			1 (3%)								
Тоцилизумаб (мг/кг)	15 (21,4%)	10±2	32 мес.	12 (36,3%)	10 ±2	54 мес.	1 (8,3%)	8	35 мес.	2 (8%)	12	8 мес.
Адалимумаб (мг/введение)	4 (5,7%)	32,5±9	35 мес.	3 (9,1%)	30±10	14 мес.	1 (8,3%)	40	43 мес.	-	-	-
Канакинумаб (мг/кг)	44 (62,9%)	3,5±0,7	34 мес.	11 (33,3%)	4±0,8	24 мес.	10 (83,3%)	3±1	36 мес.	23 (92%)	4±0,8	40 мес.
Инфликсимаб (мг/кг)	1 (1,4%)	4	12 мес.	1 (3%)	4	12 мес.	-	-	-	-	-	-
Ритуксимаб мг/м^2/введение	1 (1,4%)	375	1 курс по 4 введения: 1 введение 1 раз в нед. в течение 4-х последова-тельных недель.	1 (3%)	375	1 курс	-	-	-	-	-	-
Этанерцепт (мг/кг)	4 (5,7%)	0,8±0	20 мес.	4 (12,1%)	0,8±0	20 мес.	-	-	-	-	-	-
Сарилумаб (мг/кг)	1 (1,4%)	4	28 мес.	-	-	-	-	-	-	1 (4%)	4	28 мес.

Примечание: * – суммарная длительность всех назначений.

Этанерцепт отменен у 2/4 (50%) пациентов, из них 1/2 – по причине первичной неэффективности и развития нежелательных явлений (с вариантами в гене *TNFRSF1A*) с переключением на адалимумаб; у 1/2 – вторичной неэффективности (с вариантами в гене *NLRP3*) с переключением на канакинумаб с достижением ремиссии заболевания (табл.32).

Тоцилизумаб отменен у 1/15 (6,7%) пациентов (с вариантами в других генах аутовоспаления) по причине вторичной неэффективности с переключением на канакинумаб и достижением ремиссии заболевания.

Ритуксимаб отменен у 1/3 (33,3%) пациентов (с вариантами в гене *TNFRSF1A*) в связи с достижением ремиссии.

Адалимумаб отменен у 1/4 (25%) пациентов (с вариантами в гене *TNFRSF1A*) с переключением на канакинумаб, вторичной неэффективностью, переключением на ритуксимаб, вторичной неэффективностью, переключением на тоцилизумаб с достижением ремиссии заболевания (табл.32).

6.5. Эффективность генно-инженерной биологической терапии у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления.

Эффективность терапии оценивалась на основании получения полного ответа с достижением стадии неактивной болезни/ремиссии через 3-6 месяцев от начала лечения.

Суммарно, до и после верификции диагноза АВЗ, в результате всех переключений ГИБП клинико-лабораторная ремиссия зарегистрирована у 69/70 (98,6%) пациентов с АВЗ и 100% пациентов с сЮА: на фоне терапии тоцилизумабом у 17/70 (24,3%) – пациентов с АВЗ (13/33 (39,3%), 2/12 (16,7%), 2/25 (8%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3*, в других генах аутовоспаления, соответственно) и 55/72 (76,4%) – с сЮА, достоверно чаще ремиссия в условиях терапии тоцилизумабом регистрировалась у пациентов второй группы с сЮА (p=0,000); на фоне терапии канакинумабом – у 41/70 (58,6%) пациентов (11/33 (33,3%), 9/12 (75%), 21/25 (84%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3*, в других генах аутовоспаления, соответственно) и

11/72 (15,3%) пациентов с сЮА, достоверно чаще ремиссия в условиях терапии канакинумабом регистрировалась у пациентов первой группы с АВЗ (p=0,000); на фоне терапии адалимумабом – у 4/70 (5,7%) пациентов (3/33 (9,1%) и 1/12 (8,3%) – с вариантами в генах *TNFRSF1A* и *NLRP3*, соответственно) и 2/72 (2,8%) с сЮА (p=0,43); на фоне терапии сарилумабом – 2/70 (2,9%) пациентов (2/25 (8%) – с вариантами в других генах аутовоспаления) и 1/72 (1,4%) с сЮА (p=0,61); на фоне терапии этанерцептом – у 2/70 (2,9%) пациентов (2/33 (6,1%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*) и 2/72 (2,8%) – с сЮА (p=1); на фоне терапии ритуксимабом – у 1/70 (1.4%) пациентов (1/33 (3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*) и 1/72 (1,4%) – с сЮА (p=1); на фоне терапии инфликсимабом – у 1/70 (1.4%) пациентов (1/33 (3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*), на фоне трапии голимумабом – у 1/70 (1.4%) пациентов (1/33 (3%) – с вариантами в гене *TNFRSF1A*) (рис.10).

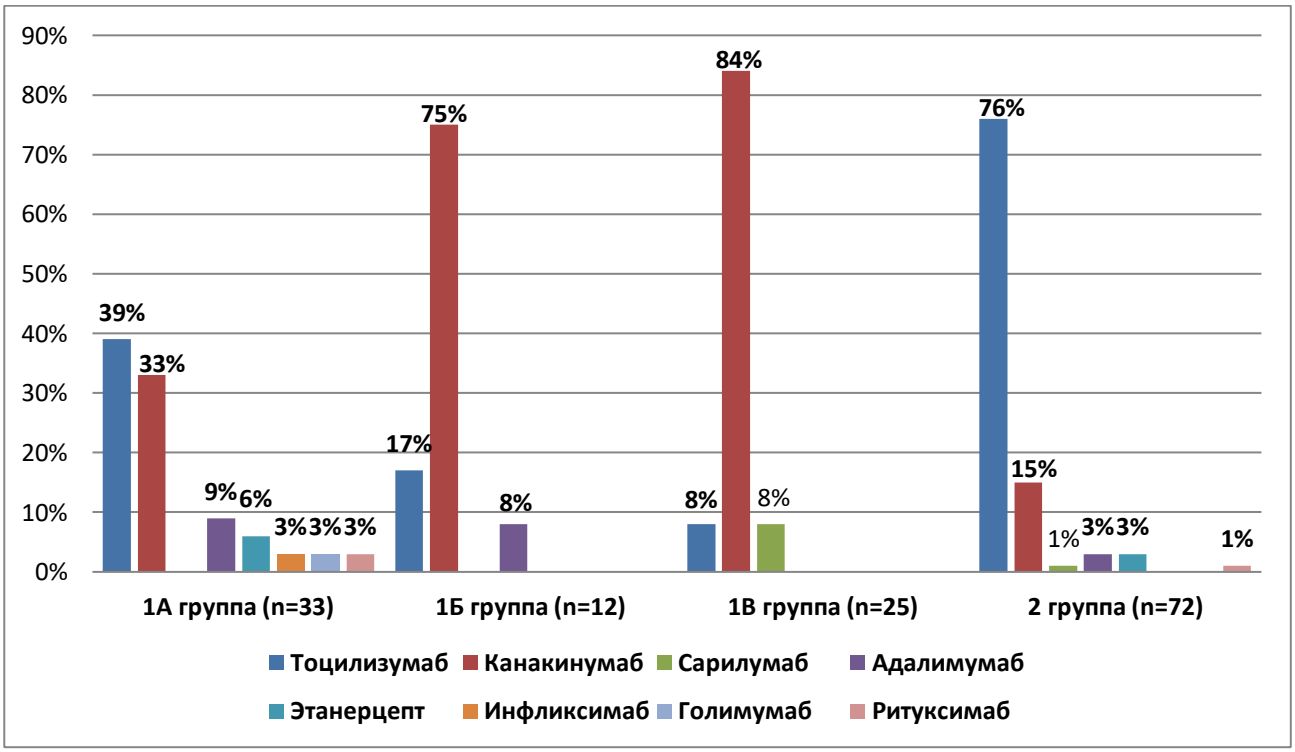


Рисунок 11. Распределение ГИБП по эффективности у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления после генетической верификации диагноза.

У 1/12 (8,3%) пациентов с вариантом в гене *NLRP3* отмечался неполный ответ на терапию канакинумабом.

У 1/33 (3%) пациентов с низкопенентрантным вариантом в гене *TNFRSF1A*

клинико-лабораторная ремиссия достигнута на фоне лечения ГК и колхицином; в последующем ГК отменены и продолжена монотерапия колхицином.

Динамика клинических проявлений

Динамика клинических проявлений заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаленя, и системного ювенильного артрита представлена на рис. 12-15.

Динамика клинических проявлений у пациентов, включенных в исследование, оценивалась после установления диагноза ювенильного артрита, назначения противоревматической терапии, верификации аутовоспалительного заболевания и назначения/коррекции патогенетической терапии. Эффект оценивался через 3,6 и 12 месяцев после назначения/продолжения применения генно-инженерных биологических препаратов (рис. 12-15).

Через 3 месяца после верификации диагноза аутовоспалительного заболевания полисерозит купировался у всех пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* и в других генах аутовоспаления; миалгии, полисерозит и поражение глаз - в гене *NLRP3*; через 6 месяцев – лихорадка, сыпь, лимфаденопатия и миалгия – у пациентов вариантами в гене *TNFRSF1A*; лихорадка, сыпь, лимфаденопатия – в гене *NLRP3*; лихорадка, суставной синдром, сыпь и миалгии – с вариантами в других генах аутовоспаления; через 12 месяцев суставной синдром купировался у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* и лимфаденопатия – в других генах аутовоспаления (рис. 12-15).

Через 3 месяца после установления диагноза ЮА частота лихорадки, сыпи, суставного синдрома, гепатомегалии, спленомегалии, лифаденопатии, миалгии достоверно уменьшилась у 86%, 83%, 83%, 70%, 74%, 72% и 87,5% пациентов, соответственно, полисерозит купировался у всех пациентов; через 6 месяцев – у всех детей купировались миалгия, у 96% – лихорадка, у 94% – сыпь и суставной синдром; через 12 месяцев у всех купировалась лимфаденопатия, у 95% – лихорадка, у 98,5% – сыпь и у 96% – суставной синдром. Рецидив

лихорадки зарегистрирован у 4/72 (5,6%) пациентов с повторным эпизодом гемофагоцитарного синдрома (рис. 15).

Динамика показателей активности заболевания

Динамика показателей активности болезни после установления диагноза ювенильного артрита и инициации терапии ГИБП, а также после верификации диагноза АВЗ и смены/инициации терапии ГИБП представлена в табл. 33 и 34.

Через 3 месяца после установления диагноза ЮА и инициации терапии ГИБП Me показателя СОЭ у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3*, в других генах аутовоспаления, статистически достоверно снизилась и, соответственно, составила 20 (10;38,5), 22 (5;28) и 21 (10;34) мм/ч (p=0,003, p=0,005, p=0,008). У пациентов с сЮА Me показателя СОЭ через 3 месяца уже соответствала референсным значениям, была достоверно ниже покзателя пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и составила 6 (2;10) мм/час, p=0,001.

Me концентрации СРБ в сыворотке крови у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3*, в других генах аутовоспаления также достоверно снизилась, составила 13 (0,4;28); 12,6 (3,7;18,5); 15 (2;20) мг/л (p=0,05, p=0,05, p=0,01), но превышала референсные значения и показатель пациентов с сЮА – 2,17 (0,69;3,6) мг/л, p=0,001 (табл.33).

Через 3 месяца после установления диагноза ЮА и инициации терапии ГИБП зарегистрировано значительное улучшение функциональной активности и снижение активности болезни по мнению врача, о чем свидетельствует статистически достоверное снижение Me индекса CHAQ и ВАШ врача до 0,5 (0,15;0,9) и 25 (12;35) баллов (p=0,002 и p=0,001) – у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 0,2 (0,1;1) и 22 (16;59) баллов (p=0,001 и p=0,009) – в гене *NLRP3*, 0,25 (0,1;0,8) и 18 (10;32) баллов (p=0,001 и p=0,002) – с в других генах аутовоспаления. У пациентов с сЮА активность болезни по мнению врача также достоверно снизилась до 0,25 (0,1;0,5, p=0,001), а состояние здоровья по мнению родителя/пациента повысилось до 7 (5;9) баллов, (p=0,001). Me ВАШ врача всех трех подгрупп пациентов с вариантами в генах, ассоциированных с

аутовоспалением, значимо превышала показатель пациентов с сЮА (p=0,001), Me индекса CHAQ – показатель пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*, p=0,001 (табл.33).

Через 6 месяцев Me показателя СОЭ достоверно снизилась, соответствовала референсным значениям у пациентов с вариантами в гене *NLRP3* и в других генах аутовоспаления, и составила, соответственно, 15 (2;20) и 14 (5;22) мм/ч, p=0,002 и p=0,001; в подгруппе с вариантами в гене *TNFRSF1A* – превышала референсные значения, но была достоверно ниже в сравнении с фоновым и составила 24 (20;42) мм/ч, p=0,05 (табл. 33). У пациентов с сЮА значение показателя СОЭ продолжало соответствать референсным значениям и состваляло 2 (2;6) мм/ч, p=0,001.

Через 6 месяцев Me концентрация СРБ достоверно снизилась в подгруппе пациентов с вариантами в гене *NLRP3* и в других генах аутовоспаления и составила, соответственно, 2,6 (0,9;3,4) и 0,5 (0,6;3) мг/л, p=0,001 и p=0,001; в подгруппе пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* Me показателя СРБ превышала референсные значения, но была достоверно ниже в сравнении с фоновым и составила 15 (06;36) мм/ч, p=0,01 (табл.33). У пациентов с сЮА значение показателя СРБ продолжало соответствать референсным значениям и состваляло – 1,12 (0,23;2,78) мг/л, p=0,001.

Функциональная активность пациентов продолжала улучшаться, активность болезни по мнению врача – снижаться: Me индекса CHAQ и ВАШ врача снизились до 0,5 (0,1;1) и 14 (5;29) баллов (p=0,002 и p=0,001) – в подгруппе пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*, до 0,14 (0,05;0,9) и 6 (3;10) баллов (p=0,001 и p=0,002) – с вариантами в гене *NLRP3*, до 0,12 (0,05;0,6) и 8 (6;25) баллов (p=0,001 и p=0,001) – с вариантами в других генах аутовоспаления. У пациентов с сЮА показатель активности болезни, по мнению врача, соответствал низкой активноти/отсутствию активности болезни и хорошему самочувствию, по мнению пациента/родителя, и составили, соответственно, 0,1 (0,05;0,5) и 4 (4;6) баллов (p=0,001 и p=0,001) (табл.33).

Через 12 месяцев Me показателей СОЭ и концентрации СРБ у пациентов с вариантами в гене *NLRP3*, соответствовала референсным значениям и составила, соответственно, 10 (2;16) мм/ч и 1,2 (0,5;2,2) мг/л (p=0,001 и p=0,001). У пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* и в других генах аутовоспаления, напротив, Me показателя СОЭ и СРБ через 12 мес. терапии увеличилась, превышала референсные значения и составила, соответственно, 22 (16;40) и 24 (4,37) мм/ч; 12,5 (0,8;24) и 11,6 (2,5;22) мг/л, но была значимо ниже, по сравнению с фоновыми показателями (p=0,05, p=0,008 и p=0,01, p=0,05) (табл.33). У пациентов с сЮА показатели СОЭ и СРБ продолжали соответствать референсным значениям и составили 4 (2;8) мм/ч и 0,93 (0,1;1,66) мг/л (p=0,001 и p=0,001).

Me индекса CHAQ и ВАШ врача у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* увеличилась, соответственно, до 0,5 (0,1;1,2) и 20 (8;34) баллов, в подгруппе пациентов с вариантами в других генах аутовоспаления – до 0,2 (0,1;0,7) и 16 (9;25) баллов, а у пациентов с вариантами в гене *NLRP3* и сЮА продолжала снижаться и составила, соответственно, 0,1 (0,02;0,8) и 5 (2;9) (p=0,001 и p=0,001) и 0 (0;0,5) и 5 (4;8) баллов (p=0,001 и p=0,001) (табл. 33).

После верификации диагноза АВЗ и инициации/коррекции терапии ГИБП активность заболевания оценивалась по показателям индекса AIDAI и оценке ВАШ врача (табл.34).

Через 3 месяца Me индекса AIDAI и ВАШ врача достоверно снизилась и составила, соответственно, 5 (4;8) и 8 (5;10) баллов, p=0,001 – у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*; 5 (2;9) и 4 (2;6), p=0,002 – в гене *NLRP3*; 6 (4;7) и 5 (4;6) баллов, p=0,001 – в других генах аутовоспаления (табл.34).

Через 6 и 12 месяцев индекс AIDAI соответствовал низкой степени активности заболевания во всех трех подгруппах и составил 5 (4;6) и 4 (3;5) баллов, p=0,001 – у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*; 4,5 (2;7) и 5 (2,5;7,5), p=0,002 – в гене *NLRP3*; 6 (4;7) и 5 (4;6) баллов, p=0,00 – в других генах аутовоспаления (табл.34).

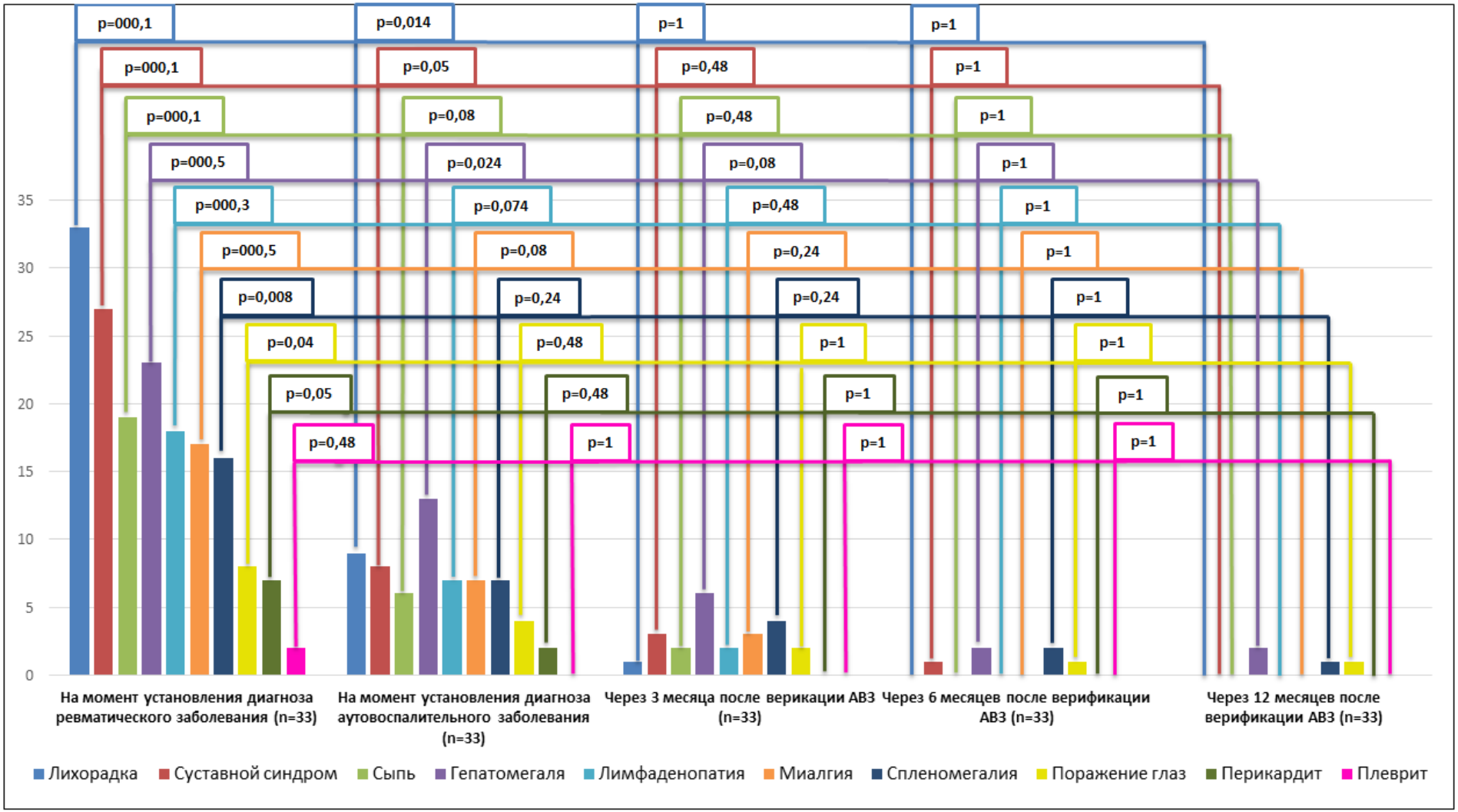


Рисунок 12. Динамика клинических проявлений заболевания, ассоциированного с вариантами в гене *TNFRSF1A* (n=33).

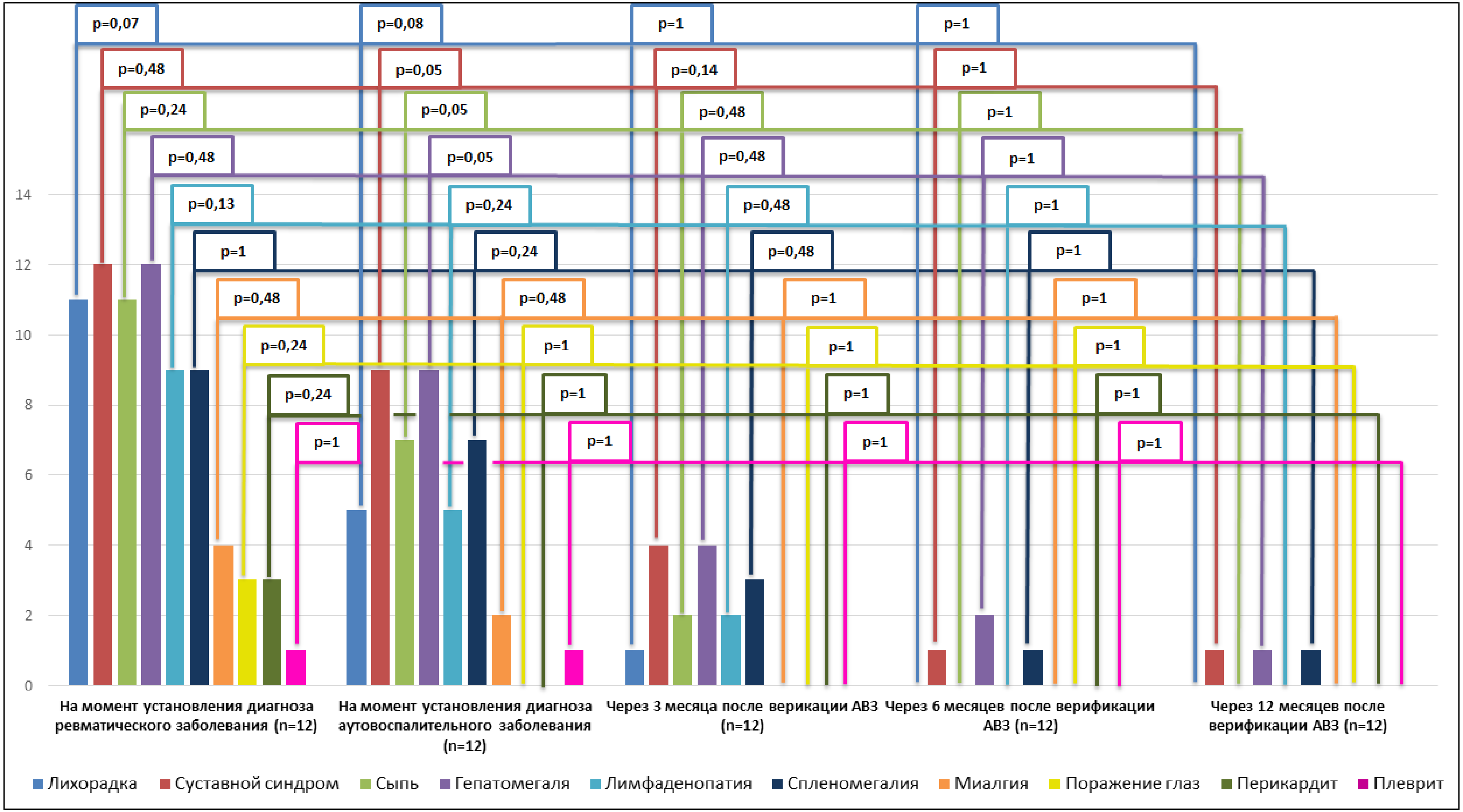


Рисунок 13. Динамика клинических проявлений заболевания, ассоциированного с вариантами в гене *NLRP3* (n=12).

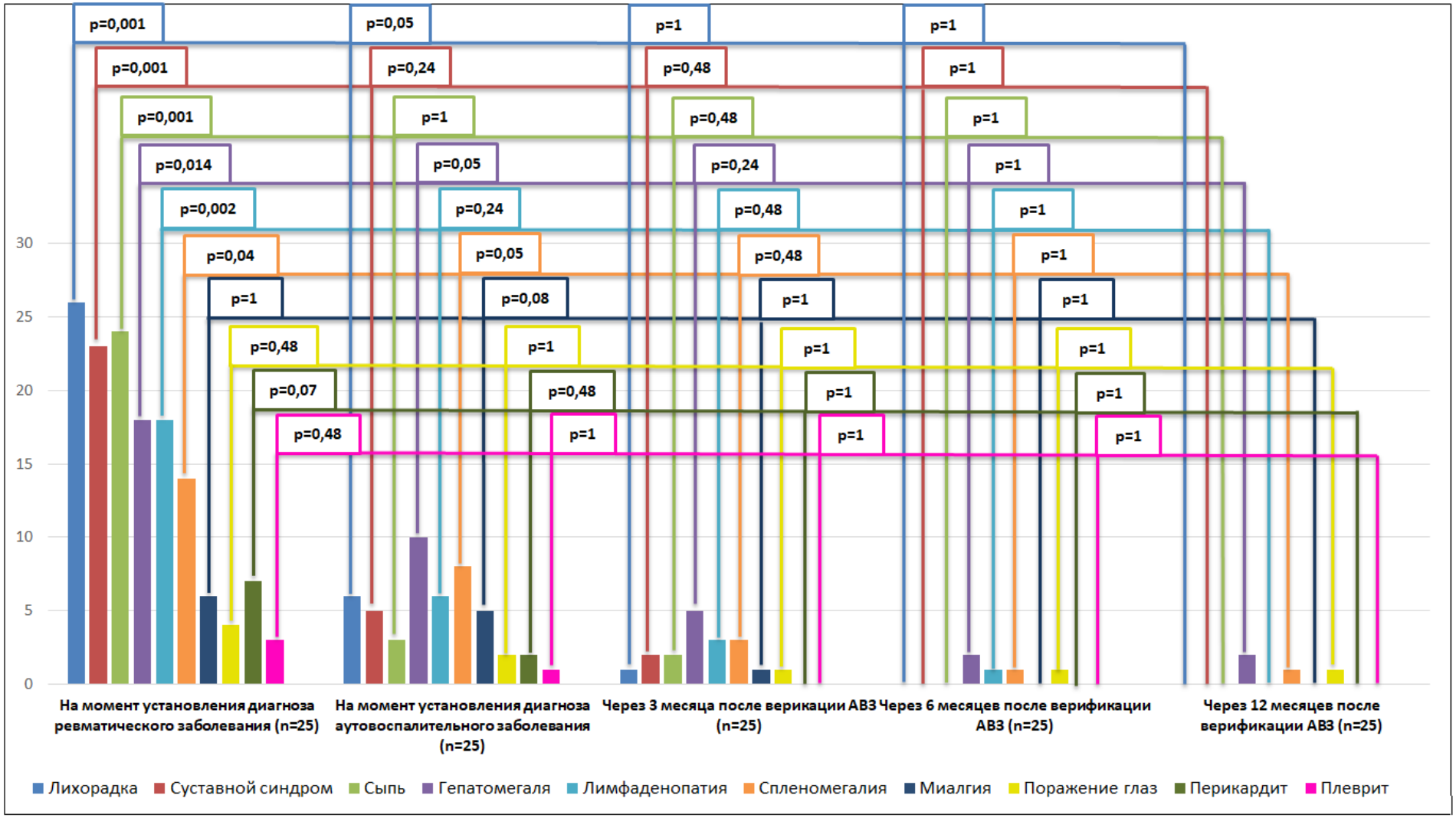


Рисунок 14. Динамика клинических проявлений заболевания, ассоциированного с другими генами аутовоспаления (n=25).

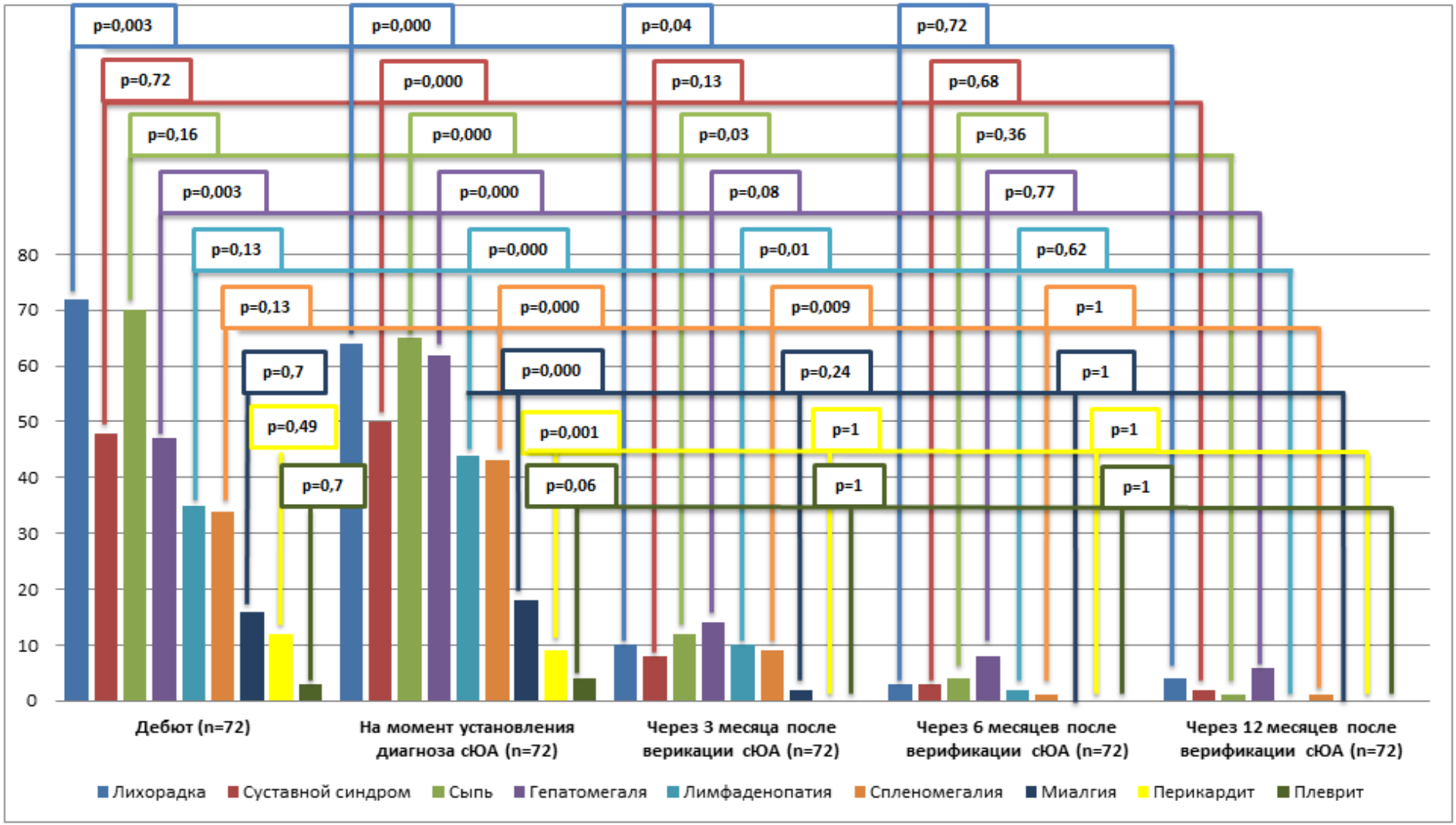


Рисунок 15. Динамика клинических проявлений системного ювенильного артрита (n=72).

Таблица 33. Динамика показателей активности болезни у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах аутовоспаления и системным артритом после установления диагноза ювенильного артрита и инициации терапии генно-инженерными биологическими препаратами (n=142).

Пациенты, n (%)	Контрольные точки	Показатель			
		СОЭ, мм/ч Me (IQR), [min;max] p-value	**СРБ мг/л Me (IQR), [min;max] p-value**	**CHAQ, баллы Me (IQR), [min;max] p-value**	**ВАШ врача, баллы Me (IQR), [min;max] p-value**
Подгруппа 1А (n=33) Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A*	Фон	34 (15;52) [2;120] -	43 (7,8;102,39) [0,4;245,6] -	0,75 (0,5;1,5) [0,25;1,9] -	65 (48;76) [10;84] -
	Через 3 мес.	20 (10;38,5) [2;60] *0,01**	13 (0,4;28) [0,1;93] *0,05**	0,5 (0,15;0,9) [0,05;2] *0,002**	25 (12;35) [6;50] *0,001**
	Через 6 мес.	24 (20;42) [2;75] *0,05**	15 (0,6;36) [0,1;58] *0,01**	0,5 (0,1;1) [0,08;1,2] *0,002**	14 (5;29) [2;46] *0,001**
	Через 12 мес.	22 (16;40) [2;67] *0,05**	12,5 (0,8;24) [0,12;70] *0,008**	0,5 (0,15-1,2) [0,1;1,5] *0,001**	20 (8;34) [5;80] *0,001**
Подгруппа 1Б (n=12) Пациенты с вариантами в гене *NLRP3*	Фон	38 (25;52) [17;67] -	46(13;79) [3;90,6] -	0,5 (0,25;1,125) [0,1;2,1] -	74 (61;84) [20;87] -
	Через 3 мес.	22 (5;28) [2;60] *0,005**	12,6 (3,7;18,5) [0,7;78] *0,05**	0,2 (0,1;1) [0,07;1,9] *0,001**	22 (16;59) [10;74] *0,009**
	Через 6 мес.	15 (2;20) [2;28] *0,002**	2,6 (0,9;3,4) [0,45;8,2] *0,001**	0,14 (0,05;0,9) [0,02;2,3] *0,001**	6 (3;10) [4;38] *0,002**
	Через 12 мес.	10 (2;16) [2;25] *0,001**	1,2 (0,5;2,2) [0,14;13,4] *0,001**	0,1 (0,02;0,8) [0;2] *0,001**	5 (2;9) [2;40] *0,001**

Таблица 33. Динамика показателей активности болезни у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3,* в других генах аутовоспаления и системным артритом после установления диагноза ювенильного артрита и инициации терапии генно-инженерными биологическими препаратами (n=142) (продолжение).

Пациенты, n (%)	Контрольные точки	Показатель			
		СОЭ, мм/ч Me (IQR), [min;max] p-value	**СРБ мг/л Me (IQR), [min;max] p-value**	**CHAQ, баллы Me (IQR), [min;max] p-value**	**ВАШ врача, баллы Me (IQR), [min;max] p-value**
Подгруппа 1В (n=25) Пациенты с недифференцированным АВЗ	Фон	53 (35;58) [13;62] -	73 (47;100) [12,6;118] -	0,5 (0,25;1) [0,08;2] -	73 (62,5;85,5) [47;92] -
	Через 3 мес.	21 (10;34) [2;75] *0,008**	15 (3;20) [0,7;65] *0,01**	0,25 (0,1;0,8) [0;1,5] *0,001**	18 (10;32) [2;56] *0,002**
	Через 6 мес.	14 (5;22) [2;44] *0,001**	0,5 (0,6;3) [0,25;6,5] *0,001**	0,12 (0,05;0,6) [0;1,1] *0,001**	8 (6;25) [5;45] *0,001**
	Через 12 мес.	24 (4;37) [2;70] *0,01**	11,6 (2,5;22) [0,14;85] *0,05**	0,2 (0,1;0,7) [0;2,3] *0,001**	16 (9;25) [4;36] *0,001**
2 группа (n=72) Пациенты с сЮА	Фон	55 (42;75) [22;110] -	85,4 (54,2;139) [4,39;288] -	0,5 (0,125;0,75) [0;1,5] -	72 (67;80) [38;90] -
	Через 3 мес.	6 (2;10) [2;60] *0,001**	2,17 (0,69;3,6) [0,25;54] *0,001**	0,25 (0,1;0,5) [0;1] *0,001**	7 (5;9) [4;40] *0,001**
	Через 6 мес.	2 (2;6) [2;48] *0,001**	1,12 (0,23;2,78) [0,1;70] *0,001**	0,1 (0,05;0,5) [0;0,75] *0,001**	4 (4;6) [2;45] *0,001**
	Через 12 мес.	4 (2;8) [2;55] *0,001**	0,93 (0,1;1,66) [0,1;38] *0,001**	0 (0;0,05) [0;0,5] *0,001**	5 (4;8) [4;35] *0,001**

Примечание: * **–** статистически значимые различия между группами.

Таблица 34. Динамика показателей активности болезни у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления после верификации диагноза аутовоспалительного заболевания и смены/инициации терапии генно-инженерными биологическими препаратами (n=70).

Пациенты, n (%)	Контрольные точки	Показатель			
		СОЭ, мм/ч Me (IQR), [min;max] p-value	**СРБ мг/л Me (IQR), [min;max] p-value**	**Индекс AIDAI, баллы Me (IQR), [min;max] p-value**	**ВАШ врача, баллы Me (IQR), [min;max] p-value**
Подгруппа 1А (n=33) Пациенты с вариантами в гене *TNFRSF1A*	Фон	34 (15;52) [2;120] -	43 (7,8;102,39) [0,4;245,6] -	-	65 (48;76) [10;84] -
	Через 3 мес.	4 (2;6) [2;20] *0,001**	1,23 (0,45;2,48) [0,12;3,3] *0,001**	5 (4;8) [2;15] -	8 (5;10) [4;20] *0,001**
	Через 6 мес.	3 (2;6) [2;9] *0,001**	1,09 (0,3;1,84) [0,17;2,8] *0,001**	5 (4;6) [2;9] *0,001**	6 (5;8) [4;10] *0,001**
	Через 12 мес.	3 (2;4) [2;8] *0,001**	0,76 (0,25;1,22) [0,1;2,2] *0,001**	4 (3;5) [2;7] *0,001**	6 (5;8) [4;10] *0,001**
Подгруппа 1Б (n=12) Пациенты с вариантами в гене *NLRP3*	Фон	38 (25;52) [17;67] -	46(13;79) [3;90,6] -	-	74 (61;84) [20;87] -
	Через 3 мес.	5 (2;9) [2;22] *0,002**	1,5 (0,9;3,1) [0,45;8,2] *0,002**	5 (2;9) [2;38] *0,002**	4 (2;6) [4;38] *0,002**
	Через 6 мес.	4 (2;6) [2;25] *0,002**	1,2 (0,5;2,2) [0,14;13,4] *0,002**	4,5 (2;7) [2;30] *0,002**	5 (2;8) [2;40] *0,002**
	Через 12 мес.	3 (2;5) [2;23] *0,002**	0,96 (0,39;1,3) [0,1;9,8] *0,002**	5 (2,5;7,5) [2;32] *0,002**	4 (2;7) [2;30] *0,002**

Таблица 34. Динамика показателей активности болезни у пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления после верификации диагноза аутовоспалительного заболевания и смены/инициации терапии генно-инженерными биологическими препаратами (n=70) (продолжение).

Пациенты, n (%)	Контрольные точки	Показатель			
		СОЭ, мм/ч Me (IQR), [min;max] p-value	**СРБ мг/л Me (IQR), [min;max] p-value**	**Индекс AIDAI, баллы Me (IQR), [min;max] p-value**	**ВАШ врача, баллы Me (IQR), [min;max] p-value**
Подгруппа 1В (n=25) Пациенты с недифференцированным АВЗ	Фон	53 (35;58) [13;62] -	73 (47;100) [12,6;118] -	-	73 (62,5;85,5) [47;92] -
	Через 3 мес.	3 (2;6) [2;16] *0,001**	1,1 (0,2;2,1) [0,12;3,45] *0,001**	6 (4;7) [4;10] *0,001**	5 (4;6) [4;8] *0,001**
	Через 6 мес.	3 (2;4) [2;6] *0,001**	0,9 (0,25;1,3) [0,1;2,45] *0,001**	6 (4;7) [4;10] *0,001**	5 (4;5) [4;6] *0,001**
	Через 12 мес.	2 (2;4) [2;6] *0,001**	0,8 (0,25;1,3) [0,25;2] *p=0,001**	5 (4;6) [2;7] *0,001**	4 (2;8) [2;25] *0,001**

Примечание: * **–** статистически значимые различия между группами.

Активность болезни по мнению врача (ВАШ) снизилась во всех трех подгруппах и составила у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* 6 (5;8) и 6 (5;8) баллов, p=0,001; в гене *NLRP3* – 5 (2;8) и 4 (2;7) баллов, p=0,002; в других генах аутовоспаления – 5 (4;5) и 4 (2;8) баллов, p=0,001 (табл. 34).

6.6. Резюме основного результата исследования

Результаты, полученные в этом фрагменте исследования, позволили сделать следующее заключение:

- низкая терапевтическая эффективность моноклонального антитела к ИЛ-6р тоцилизумаба в качестве первого ГИБП у пациентов с «аутовоспалительным» фенотипом и установленным первым диагнозом «системый артрит», ингибиторов ФНО-альфа и ГИБП с другим механизмом действия – с диагнозом «ЮА без системных проявлений» может свидетельствовать о развитии аутовоспалительного заболевания еще до генетической верификации диагноза;

- таргетная терапия генно-инженерными биологическими препаратами (после генетической верификации диагноза) достоверно эффективнее стандартной биологической терапии, которая индуцирует ремиссию у всех пациентов с системным артритом, но даже после 3-х переключений (четыре ГИБП) – только у 50% с «аутовоспалительным» фенотипом; таргетная терапия уже первым ГИБП индуцирует ремиссию у 77% (против 28% – по протоколу ювенильного артрита, p=0,002) и максимум после одного переключения (p=0,001) – у ~99% пациентов с аутовоспалительными заболеваниями; моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6р (тоцилизумабом) – у 39% с вариантами в гене *TNFRSF1A*, к ИЛ-1β (канакинумабом) – у 33%, 75% и 84% пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и других генах аутовоспаления, соответственно.

ГЛАВА 7. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ВАРИАНТАМИ В ГЕНАХ *TNFRSF1A, NLRP3* И В ДРУГИХ ГЕНАХ АУТОВОСПАЛЕНИЯ (НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ АВЗ)

На этом этапе исследования поставлена задача разработать персонализированный алгоритм терапии аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах аутовоспаления.

Алгоритм терапии аутовоспалительных заболеваний

Персонифицированный алгоритм лечения пациентов с аутовоспалительными заболеваниями, ассоциированными с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* в других генах аутовоспаления (недифференцированным АВЗ), разработан с учетом наибольшей эффективности генно-инженерных биологических препаратов, применявшихся в нашем исследовании (рис. 11).

Выбор терапии и показания к переключению с одного ГИБП на другой определяется критериями ответа на проводимое лечение.

Алгоритм лечения пациентов с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *TNFRSF1A*.

Алгоритм лечения пациентов с АВЗ, ассоциированным с вариантами в гене *TNFRSF1A*, представлен на рис. 16.

Раннее назначение ГИБП позволяет быстро купировать проявления АВЗ, такие как лихорадка, сыпь, суставной синдром и достичь стадии неактивной болезни/ремиссии через 3-6 месяцев от начала лечения.

Пациентам с вариантами в гене *TNFRSF1A* после верификации диагноза АВЗ рекомендовано: назначение ГИБП из группы ингибиторов рецептора ИЛ-6 – тоцилизумаба; через 3 месяца – оценка активности болезни и эффективности терапии; при купировании клинических проявлений и нормализации/снижении лабораторных показателей активности заболевания – продолжение терапии выбранным ГИБП; при сохранении активности АВЗ суставного синдрома и/или кишечных проявлений – переключение на ГИБП с другим механизмом

действия из группы ингибиторов ФНО-альфа (этанерцепт, адалимумаб, голимумаб) – для пациентов с активным суставным синдромом; адалимумаб, голимумаб – для пациентов с поражением ЖКТ; при сохранении системных проявлений – переключение на ингибитор ИЛ-1β – канакинумаб.

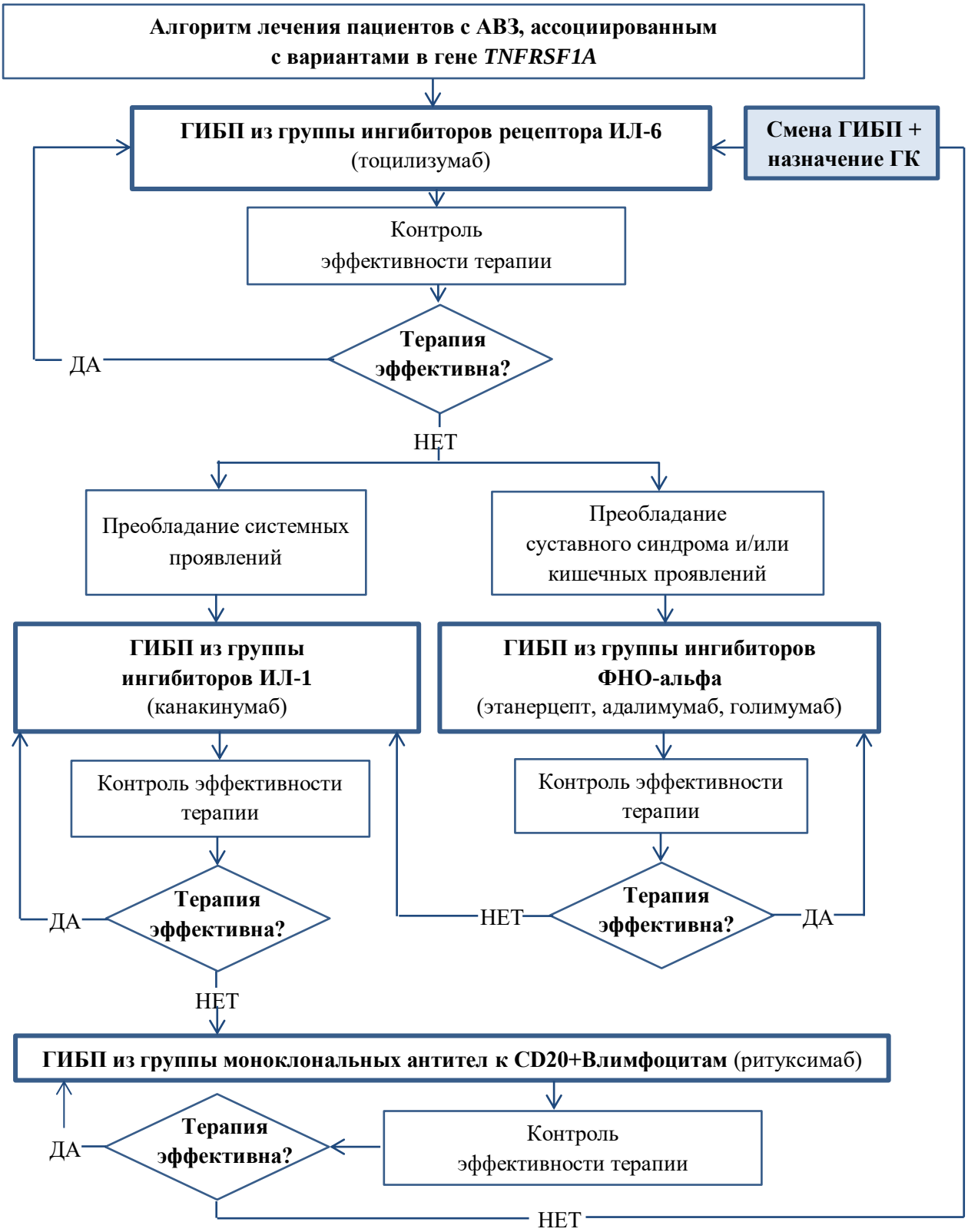


Рисунок 16. Алгоритм лечения пациентов с АВЗ, ассоциированным с вариантами в гене *TNFRSF1A*.

Оценку эффективности рекомендовано провести через 3 месяца; при сохранении активности АВЗ с преобладанием суставного синдрома или кишечных проявлений – «переключение» на канакинумаб; с преобладанием системных проявлений – на моноклональные антитела к CD-20+В-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, при сохранении клинических симптомов АВЗ рекомендовано корректировать терапию (рис.16).

После выбора препарата необходима оценка активности заболевания: клинических симптомов и лабораторных показателей, определение показателя активности болезни по индексу AIDAI и активности по мнению врача (ВАШ).

Алгоритм лечения пациентов с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *NLRP3* и в других генах аутовоспаления (недифференцированным АВЗ)

Алгоритм лечения пациентов с АВЗ, ассоциированным с вариантами в гене *NLRP3,* и в других генах аутовоспаления (недифференцированным АВЗ) представлен на рис. 17.

Пациентам с вариантами в гене *NLRP3* и недифференцированным АВЗ, после верификации диагноза рекомендовано: назначение ГИБП из группы ингибиторов ИЛ-1β – канакинумаба; через 3 месяца – оценка активности болезни и эффективности терапии; 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, с последующей оценкой эффективности через 3 месяца; при купировании клинических проявлений и снижении/нормализации лабораторных показателей – продолжение терапии выбранным ГИБП; в случае сохранения активности АВЗ - рассмотрение вопроса о назначении системных ГК, повторном назначении канакинумаба в увеличенной дозировке (рис.17).

После каждого случая коррекции терапии необходимо через 3 месяца оценивать эффективность терапии, при сохранении клинических симптомов АВЗ рекомендовано корректировать терапию.

После выбора препарата необходима оценка активности заболевания: клинических симптомов и лабораторных показателей, определение показателя активности болезни по индексу AIDAI и активности по мнению врача (ВАШ).

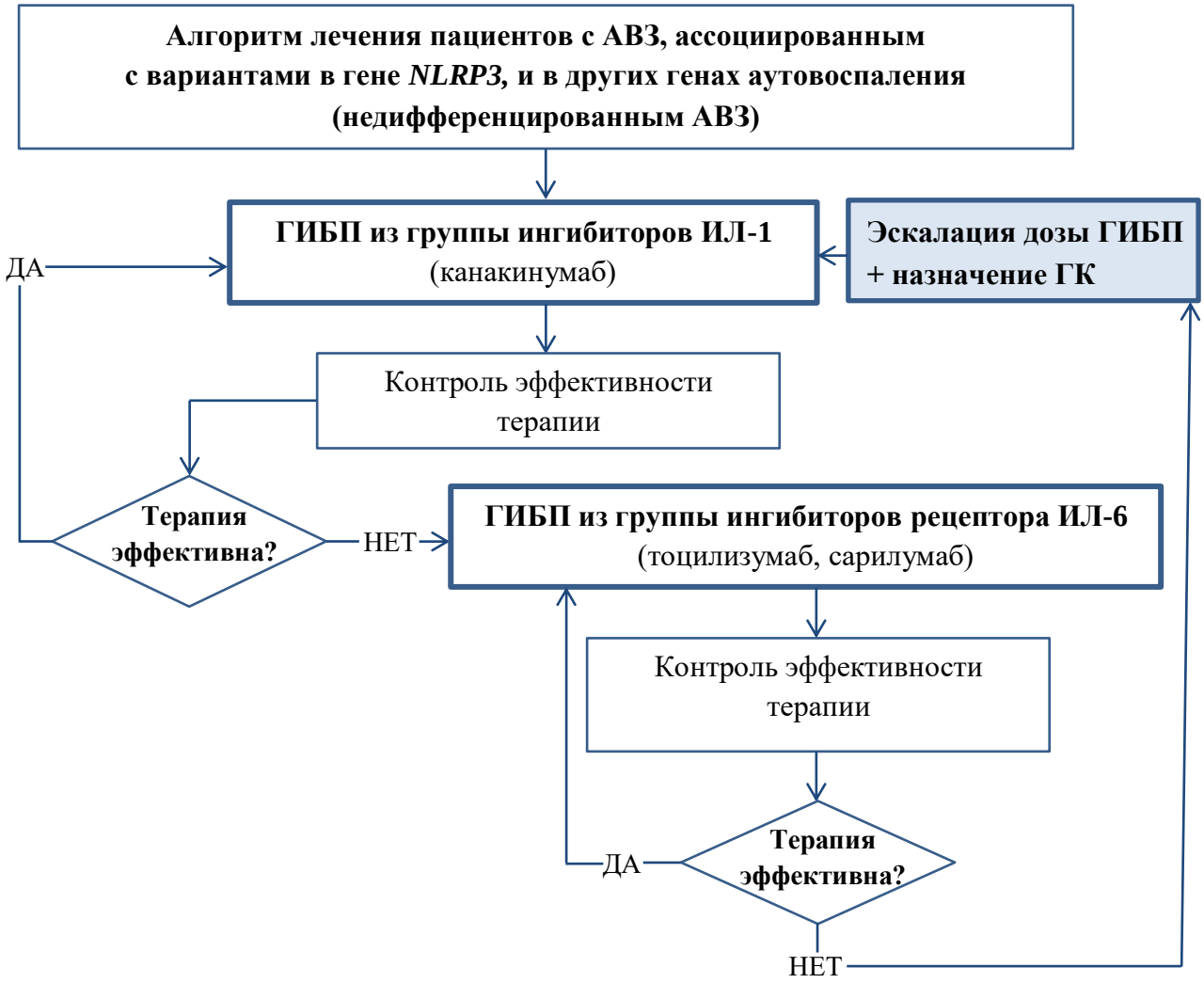


Рисунок 17. Алгоритм лечения пациентов с АВЗ, ассоциированных с вариантами в гене *NLRP3* и в других генах аутовоспаления (недифференцированным АВЗ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) и синдромы человека представляют собой группу орфанных, генетически детерминированных состояний, обусловленных нарушениями регуляции врожденной иммунной системы, которые в педиатрической практике нередко протекают под «маской» ювенильного артрита, часто имитируют симптомы, встречающиеся при юношеском артрите с системным началом, что вызывает трудности при проведении дифференциальной диагностики [16, 183, 207].

В настоящее исследование включено 144 пациента с направляющим диагнозом ЮА, 72 – с вариантами в генах, 72 – без вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением, которые наблюдались в течении 9 лет (с 1 марта 2013 по 31 августа 2022 г.) в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

По данным разных авторов, пациенты с моногенными и недифференцированным АВЗ до верификации диагноза, преимущественно, наблюдаются с диагнозом сЮА, что совподает с результатами нашего исследования, в котором 82% пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*, 92,3% – в гене *NLRP3* и 100% с недифференцированным АВЗ до верификации аутовоспалительного заболевания наблюдались с диагнозом сЮА.

Поздняя диагностика АВЗ и несвоевременное назначение таргетной терапии может приводить к развитию жизнеугрожающего осложнения – вторичного гемофагоцитарного синдрома, а в запущенных случаях – к амилоидозу внутренних органов с формированием полиорганной недостаточности и даже к гибели пациентов [59, 70, 71, 88, 146, 164]. В нашем исследовании зарегистрирован 1 (1,4%) случай амилоидоза у пациента с низкопенетрантным вариантом в гене *TNFRSF1A* и 1 (1,4%) летальный случай у пациента с недифференцированным АВЗ, крайне агрессивным течением основного заболевания и прогрессирующим вторичным гемофагоцитарным синдромом.

Поиск вариантов в генах *TNFRSF1A* и *NLRP3* путем проведения генетического исследования является важным диагностическим критерием для верификации диагноза моногенного аутовоспалительного заболевания. Благодаря критериям Eurofever/PRINTO, опубликованным в 2019 году, а также возможностям молекулярно-генетической диагностики, частота диагностированных случаев TRAPS и CAPS значимо увеличилась [73]. Четкие диагностические критерии, позволяющие верифицировать диагноз недифференцированного АВЗ, в настоящее время отсутствуют [82, 146]. Более 50% пациентов с недифференцированными аутовоспалительными заболеваниями не имеют генетически подтвержденного диагноза [169]. Верификация диагноза недифференцированного АВЗ возможна в случае исключения инфекционных, онкогематологических, аутоиммунных и других моногенных и многофакторных аутовоспалительных заболеваний [60].

При анализе результатов молекулярно-генетического исследования в нашем исследовании у 15% пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* выявлены патогенный и вероятно патогенные варианты гена, у 85% – вариант неопределенной значимости (VUS), преимущественно вариант с низкой пенетрантностью c.362G>A (82%) [134]. Пациентам с VUS вероятный диагноз TRAPS устанавливался в соответствии с действующими критериями Eurofever/PRINTO (2019 г.), при условии наличия хотя бы 2-х клинических симптомов [73].

В своем исследовании H.J. Lachmann и соавт. (2014г.) проанализировали генетические варианты 158 пациентов с TRAPS, по данным которого вариант c.362G>A идентифицирован у 34%. У носителей варианта c.362G>A чаще отмечался более поздний дебют и менее выраженные клинические симптомы заболевания [108].

В нашем исследовании у 23% пациентов с вариантами в гене *NLRP3* выявлены патогенные варианты, у 77% – VUS, описанные ранее у пациентов с АВЗ, из них у 23% - вариант с низкой пенетрантностью c.592G>A (ранее c.598G>A) [135]. Пациентам с VUS вероятный диагноз CAPS устанавливался в

соответствии с действующими критериями Eurofever/PRINTO (2019 г.), при условии наличия хотя бы 2-х клинических симптомов [73].

У 8 пациентов выявлены варианты нуклеотидной последовательности в гене *NLRP3* с частотами, превышающими ожидаемую частоту для аутосомно-доминантного заболевания (>0.01%). Среди них трое с вариантом c.592G>A, p.Val198Met (далее V198M) и частотой минорного аллеля 0,84% (согласно базе данных gnomAD v4.1.0). Опубликованные функциональные исследования показывают, что вариант V198M приводит к умеренному увеличению секреции интерлейкина-1 бета и активации воспалительных *NLRP3* инфламмасом [115]. Стоит отметить, что ряд ученых считает его патогенным вариантом или аллелем риска с пониженной пенетрантностью [26, 104, 208]. Поскольку данный вариант обладает пониженной пенетрантностью, он может способствовать процессам воспалительных заболеваний вместе с другими, в настоящее время неидентифицированными генетическими и эпигенетическими факторами.

У двоих пациентов в нашем исследовании с вариантами в гене *NLRP3* выявлен вариант c.208G>A, p.Val70Met (далее V72M) с частотой минорного аллеля 0,042% (согласно базе данных gnomAD v4.1.0). Вариант описан в медицинской литературе как минимум у двух человек с аутовоспалительным заболеванием [132]. Множественное выравнивание последовательностей в гене *NLRP3* у семи различных позвоночных с использованием программы Clustal показало, что позиция 72 аминокислоты высоко консервативна в эволюции и функционально важна [50]. Ряд ученых считают его патогенным вариантом или аллелем риска с пониженной пенетрантностью, который может способствовать процессам воспалительных заболеваний вместе с другими, в настоящее время неидентифицированными генетическими и эпигенетическими факторами [181].

У одного пациента выявлен вариант c.404G>A, p.Arg135His (далее R135H) с частотой минорного аллеля 0,025% (согласно базе данных gnomAD v4.1.0). Согласно исследованию, мутации в мотивах конъюгации с SUMO (англ. Small Ubiquitin-like Modifier), в котором располагается вариант, позволяет

предположить, что дефекты сумойилирования способны вызывать заболевание за счет снижения порога активации NLRP3 инфламмасомы [28].

У одного пациента выявлен вариант c.937A>G, p.Ile313Val (далее I313V) с частотой минорного аллеля 0,019% (согласно базе данных gnomAD v4.1.0). Вариант описан в медицинской литературе как минимум у 3 больных членов семьи [57]. Вариант I313V считается патогенным в базе данных Infevers и, как сообщается, описан у пациентов с MAGIC синдромом (англ. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage). A. Omenetti и соавт. (2011г.) сообщили об умеренном фенотипе CAPS у двух пациентов с вариантом I313V и более высоких уровнях ИЛ-1β в этих двух случаях по сравнению с группой сравнения, в которую вошли здоровые пациенты [142].

У одного пациента выявлен вариант c.2855C>T, p.Thr952Met (далее T952M) с частотой минорного аллеля 0,09% (согласно базе данных gnomAD v4.1.0). Вариант описан в литературе как минимум у двух человек с подозрением на криопирин-ассоциированный периодический синдром [79, 172].

У двоих пациентов, у которых выявлены варианты в гене *NLRP3* с высокой частотой аллеля, также обнаружены варианты с неопределенной клинической значимостью в гене *NLRC4* (C517S и V877M).

В исследовании R.Levy и соавт. (2015 г.) проанализировали генетические варианты у 136 пациентов с CAPS из регистра Eurofever, по данным которого у 9,5% идентифицирован вариант c.592G>A. У носителей варианта c.592G>A чаще отмечался суставной синдром (84,6%), нейросенсорная тугоухость (30,8%) и значимо реже неврологические симптомы. У одного пациента диагностирован амилоидоз [115]. В исследовании J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт. (2017 г.) проанализировали пациентов с низкопенетрантными вариантами гена *NLRP3*, в том числе 20 пациентов с вариантом c.592G>A и подтвердили высокую частоту встречаемости у этой когорты пациентов лихорадки (76%), а также поражения глаз (56%) и боли в животе (56%), и в меньшей мере желудочно-кишечных симптомов (язв в полости рта (40%),

рвоты (31%), запоров (24%), тошноты (20%), диареи (18%)), артрита (18%) и нейросенсорной тугоухости (18%) [104].

Ни у одного пациента с недифференцированным АВЗ в нашем исследовании не выявлены варианты в генах, ассоциированных с известными моногенными АВЗ [136]. У 26 пациентов выявлены 36 вариантов в генах, связанных с аутовоспалением: у одного пациента (2,8%) - патогенный вариант в гене *TREX1*, приводящий к развитию синдрома Айкарди – Гутьер 1-го типа, ознобленной волчанки и васкулопатии сетчатки с церебральной лейкоэнцефалопатией и системными проявлениями, у одного (2,8%) – вероятно патогенный в гене *NFAT5*, кодирующим фактор транскрипции, регулирующий экспрессию генов, участвующих в осмотическом стрессе и в патогенезе таких заболеваний как ревматоидный артрит, сахарный диабет, рассеянный склероз и ряде онкологических заболеваний [112, 113, 202]. У 83% пациентов - варианты неопределенной клинической значимости (VUS), при этом 30% из них (в генах *NLRP12, LPIN2, NLRC4, PSMB8, NFAT5, COPA, PLCG2, LACC1* и *TNFAIP3)* ранее не описаны у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями (АВЗ). Варианты неопределенной клинической значимости обнаружены в генах *IL10*, *NLRC4*, *PSMB8, PRF1*, *CARD14*, *IFIH1*, *LYST*, *COPA*, *PLCG2*, *STXBP2*, *LACC1*, *PTHR1*, *TNFAIP3, SLC7A7*. Наибольшее количество VUS выявлено в генах, участвующих в регуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа. Так, варианты в гене *IL10*, кодирующим противовоспалительный цитокин интерлейкин-10, могут приводить к нарушению контроля воспалительных процессов, что предрасполагает к развитию хронического воспаления [96, 117]; в гене *NLRC4*, который участвует в активации инфламмасомы - ассоциированы с неконтролируемой активацией воспалительных каскадов [98, 128, 149]. Особое внимание заслуживают варианты в гене *PRF1*, нарушающие функции перфорина, что может приводить к системным воспалительным реакциям [46, 184]. Дополнительно, варианты в гене *PSMB8*, участвующем в процессах протеасомной деградации белков, а также в гене *CARD14*, который регулирует путь активации NF-κB, могут индуцировать системные воспалительные реакции [91, 157]. Ген *IFIH1*, кодирующий белок, распознающий вирусные

РНК, и ген *LYST*, ответственный за регуляцию лизосомной функции, играют ключевую роль в иммунных реакциях, а их мутации могут быть связаны с развитием аутоиммунных заболеваний [33, 72, 87, 161, 188, 193, 222]. Варианты в гене *COPA*, который участвует во внутриклеточном транспорте, могут вызывать клеточную дисфункцию и воспаление, в то время как варианты в *PLCG2* нарушают сигнальные каскады кальциевого обмена, приводя к аномальным иммунным реакциям [67, 94, 122, 191]. Варианты в гене *STXBP2*, нарушающие секрецию цитотоксических гранул, могут усиливать воспаление, тогда как дефекты в *LACC1*, регулирующим метаболические процессы, ассоциированы с хроническим воспалением [31, 114, 158, 223]. Варианты в гене *PTHR1* могут влиять на воспаление костной ткани, а в гене *TNFAIP3*, ответственного за подавление активности NF-κB, приводят к аномальной активации воспалительных процессов [54, 167, 205]. Нарушение транспорта аминокислот из-за дефектов в гене *SLC7A7* также связано с метаболическими и воспалительными нарушениями [163]. Изменения в перечисленных генах, вовлечённых в регуляцию воспаления, могут оказывать существенное влияние на клинические проявления и течение недифференцированных аутовоспалительных заболеваний, что значительно усложняет диагностику и выбор тактики лечения этих пациентов.

У 11% пациентов в нашем исследовании выявлены вероятно доброкачественные варианты, не влияющие на фенотип в генах *STAT2* и *IL23R*. Вместе с тем у обоих пациентов клинические проявления заболевания соответствовали критериям недифференцированного аутовоспалительного заболевания, а гены *STAT2, IL23R* принимают участие в регуляции воспалительного ответа [80, 133, 143, 193].

Таким образом, ни у одного пациента из нашей когорты не выявлены варианты в генах, ассоциированных с известными моногенными АВЗ, в то же время выявлены 36 вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением. Учитывая отсутствие характерной клинической картины, ассоциированной с выявленными вариантами генов, а также наличие у них фенотипа аутовоспалительного заболевания, детям установлен диагноз нАВЗ.

Клинические симптомы АВЗ, такие как лихорадка, сыпь, поражение глаз, опорно-двигательного аппарата и серозных оболочек, а также изменения в лабораторных показателях схожи с таковыми при ювенильном артрите, преимущественно при его системном варианте [16, 89, 183, 207]. Наиболее частыми клиническими проявлениями по данным систематического обзора C.Cudrici и соавт. (2020 г.) у 209 пациентов с подтвержденными патогенными вариантами гена *TNFRSF1A* были лихорадка (96%), боли в животе (70%), миалгии (69%), артралгии (69%), эритематозная сыпь (60%), острый конъюнктивит (37%), периорбитальный отек (28%), боль в грудной клетке (33%), артрит (22%), лимфаденопатия (16%), головная боль (13%), а также гепато- и/или спленомегалия (4%), что лишь частично совпадает с результатами нашего исследования [56]. В нашей когорте пациентов с вариантами гена *TNFRSF1A* чаще наблюдался активный суставной синдром – у 81,8%, гепатомегалия – у 69,7%, лимфаденопатия – у 54,5%, сыпь – у 57,6%. Такие клинические симптомы, как миалгии – у 51,5%, увеит – у 18,2%, боли в животе – у 30,3%, боль в грудной клетке – у 12,1% и периорбитальный отек – у 12,1% встречались значимо реже.

Сравнительный анализ особенностей течения заболевания у пациентов с вариантами гена *TNFRSF1A* и сЮА показал, что ряд клинически проявлений может развиваться в дебюте обоих заболеваний, в том числе лихорадка, сыпь, суставной синдром. Однако мы выявили особенности, более характерные для каждого заболевания. У пациентов - носителей вариантов гена *TNFRSF1A* лихорадка в подавляющем большинстве случаев носила приступообразный, при сЮА – непрерывный характер, сыпь развивалась значительно реже, чем при сЮА (66,7% против 100%) и носила мелкопятнистый, крупнопятнистый и везикулезный (при сЮА сыпь носила преимущественно пятнисто-папулезный характер), суставной синдром развивался достоверно чаще, чем при сЮА (78% против 51,5%) и проявлялся олиго- и полиартритом, при сЮА преобладали артралгии.

У пациентов с вариантами гена *TNFRSF1A* зарегистрированы клинические проявления, которые не наблюдались у пациентов с диагнозом

сЮА, они включали: приступообразную лихорадку – у 16/33 (48,5%) пациентов, боль в животе – у 10/33 (33,3%), проявления поражения желудочно-кишечного тракта – у 9/33 (27,2%): диарею с патологическими примесями – у 2/33 (6,1%), диарею без примесей – у 4/33 (12,1%), рвоту – у 2/33 (6,1%); поражение глаз (увеит и ангиопатия сетчатки) – у 8/33 (24,2%), боль в грудной клетке – у 4/33 (12,1%), тугоухость – у 3/33 (9,1%), периорбитальный отек – у 3/33 (9,1%), отставание в психо-речевом развитии – у 2/33 (6,1%), асептический менингит – у 1/33 (3%) и гидроцефалию – у 1/33 (3%) пациентов.

Учитывая тот факт, что боли в животе и другие клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта в нашем исследовании наблюдались только у пациентов с носительством вариантов гена *TNFRSF1A*, нами проанализированы изменения по данным ЭГДС и колоноскопии, выполненные у 75,5% детей. Воспалительные изменения в верхних и нижних отделах ЖКТ выявлены у 60,6 % пациентов с вариантами гена *TNFRSF1A*: наиболее часто встречалось сочетание гастрита, дуоденита, еюнита – у 9,1%; гастрита и дуоденита – у 9,1%. Сигмоидит и эрозивные изменения ЖКТ наблюдались только у пациентов – носителей вариантов гена *TNFRSF1A.* Анализ изменений желудочно-кишечного тракта по данным эндоскопического исследования у пациентов с TRAPS по данным зарубежных и отечественных источников литературы, ранее не проводился.

Для пациентов с АВЗ и сЮА характерно повышение маркеров воспаления: СОЭ и концентрации СРБ сыворотки крови [75, 215]. Анализ лабораторных показателей пациентов с вариантами гена *TNFRSF1A*, включенных в наше исследование, показал, что в дебюте заболевания маркеры воспаления (СОЭ, число лейкоцитов и нейтрофилов крови, сывороточная концентрация СРБ) значительно превышали референсные значения как у носителей вариантов гена *TNFRSF1A*, так пациентов с сЮА. В нашей когорте число лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов крови, уровень ферритина и СРБ сыворотки крови у пациентов с сЮА значимо превышали аналогичные показатели носителей вариантов гена *TNFRSF1A*, при этом показатель СОЭ достоверно не отличался. Сравнительный анализ клинико-лабораторных

проявлений TRAPS и сЮА по данным зарубежных и отечественных источников литературы, ранее не проводился.

Наиболее частыми клиническими проявлениями у пациентов с CAPS по данным исследования R. Levy и соавт. (2015) были сыпь (97%), лихорадка (84%), артралгии (79%), поражение глаз (71%), наиболее часто - конъюнктивит (66%), миалгии (44%), нейросенсорная тугоухость (42%), поражение нервной системы (40%), артрит (36%) [115]. В нашей когорте пациентов с вариантами гена *NLRP3* чаще наблюдалась периодическая лихорадка и активный суставной синдром – у 100%, сыпь – у 92,3%, гепатомегалия – у 84,6%, спленомегалия – у 69,2%, лимфаденопатия – у 61,5%, поражение нервной системы – у 61,5% и миалгии – у 46,1% пациентов, а поражение глаз – у 15,3% и тугоухость – у 15,3% встречались значимо реже.

Сравнительный анализ особенностей течения заболевания у пациентов с вариантами гена *NLRP3* и сЮА показал, что ряд клинических проявлений может развиваться в дебюте обоих заболеваний, в том числе лихорадка, сыпь и суставной синдром. Однако мы выявили особенности, более характерные для каждого заболевания. У пациентов – носителей вариантов гена *NLRP3* лихорадка в 100% случаев носила приступообразный, при сЮА – непрерывный характер, пятнисто-папулезная сыпь развивалась значительно чаще у пациентов с сЮА, чем при АВЗ (100% против 46,1%), а у пациентов с АВЗ носила уртикарный, мелкопятнистый, крупнопятнистый и смешанный характер, при АВЗ – суставной синдром развивался достоверно чаще, чем при сЮА (100% против 69,2%) и проявлялся олиго- и полиартритом.

У пациентов с вариантами гена *NLRP3* зарегистрированы клинические проявления, которые не наблюдались у пациентов с диагнозом сЮА, они включали: приступообразную лихорадку – у 13/13 (100%) пациентов, отставание в психо-речевом развитии – у 5/13 (38,5%), гидроцефалию – у 4/13 (30,8%), уртикарную сыпь – у 3/13 (23%), асептический менингит – у 2/13 (15,3%), тугоухость – у 2/13 (15,3%), боль в грудной клетке – у 2/13 (15,3%), поражение глаз (увеит и конъюнктивит) – у 2/13 (15,3%) и афтозный стоматит – у 1/13 (7,7%) пациентов.

Учитывая тот факт, что у 19,2% пациентов в нашем исследовании отмечалась диарея, нами проанализированы изменения по данным эндоскопического исследования. Воспалительные изменения желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдались как у пациентов с вариантами гена *NLRP3* – у 5/13 (38,5%), так и у пациентов с сЮА – у 6/13 (46,1%). Стоит отметить, что у всех пациентов отсутствовали эрозивно-язвенные изменения и поражение толстого кишечника.

Анализ лабораторных показателей пациентов с вариантами в гене *NLRP3*, включенных в наше исследование, показал, что в дебюте заболевания маркеры воспаления (СОЭ, число лейкоцитов и нейтрофилов крови, сывороточная концентрация СРБ) значительно превышали референсные значения как у носителей вариантов в гене *NLRP3*, так и у пациентов с сЮА. В нашей когорте показатели СОЭ, ЛДГ и ферритина у пациентов с сЮА значимо превышали аналогичные показатели носителей вариантов гена *NLRP3*, при этом число лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов крови, и концентрации СРБ сыворотки крови достоверно не отличались. Сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений CAPS и сЮА по данным зарубежных и отечественных источников литературы, ранее не проводился.

По данным обзора R. Papa и соавт. (2021) у пациентов с нАВЗ наиболее часто наблюдались приступообразная лихорадка (у 100%), усталость и недомогание (у 70%), артралгии, боли в животе, миалгии и нарушения зрения (более чем у 40%). Реже отмечались лимфаденопатия, сыпь/эритема и язвы во рту (у 20-40%); головная боль, фарингит, артрит, тошнота/рвота, диарея и гепатоспленомегалия (у 10-20%), боли в грудной клетке и перикардит (менее чем у 10%). Только в единичных исследованиях сообщалось о синусите, уретрите/цистите, язвах на половых органах, болях в половых железах, ригидности шеи, утренней головной боли, плеврите, протеинурии, амилоидозе и нейросенсорной тугоухости, что лишь частично совпадает с результатами нашего исследования [146]. В нашей когорте с нАВЗ периодическая лихорадка и сыпь – наблюдались у 100% пациентов, поражение суставов – у 92,3%, лимфаденопатия – у 69,2%, гепатомегалия – у 65,4%, серозиты – у 61,5%,

спленомегалия и поражение нервной системы – у 46,1%, миалгии – у 30,8%, а поражение глаз, боли в грудной клетке, боли в животе и тугоухость встречались значимо реже – у 11,5% и 3,8% пациентов, соответственно.

Вместе с тем в ходе сравнительного анализа нами выявлены особенности аналогичных клинических проявлений, характерные для пациентов с нАВЗ и сЮА. Так лихорадка и сыпь, которые в дебюте заболевания наблюдались у всех пациентов общей когорты, различались в своих проявлениях: при нАВЗ лихорадка носила приступообразный характер, сыпь – преимущественно уртикарный, эритематозный, мелкопятнистый, крупнопятнистый и смешанный; при сЮА – наблюдались непрерывная лихорадка и в подавляющем большинстве случаев пятнисто-папулезная сыпь. В дебюте заболевания у 92,3% и 84,7% пациентов с нАВЗ и сЮА развился суставной синдром, который в подавляющем большинстве случаев проявлялся олиго-и полиартритом. По частоте и характеру поражения суставов группы достоверно не отличались.

У пациентов с нАВЗ зарегистрированы клинические проявления, которые не наблюдались у детей с диагнозом сЮА, они включали: приступообразную лихорадку (100%), гидроцефалию (3,8%), сочетание гидроцефалии и отставания в психо-речевом развитии (3,8%), сочетание головной боли и отставания в психо-речевом развитии (3,8%), эритематозную сыпь (15,3%), уртикарную сыпь (11,5%), крупнопятнистую (7,7%) и мелкопятнистую сыпь (7,7%), смешанную сыпь (3,8%), поражение глаз (конъюнктивит и врожденная катаракта) (11,5%), тугоухость (3,8%).

Учитывая тот факт, что у 30,8% пациентов отмечались диарея и рвота, нами проанализированы результаты эндоскопического исследования. По данным ЭГДС воспалительные изменения в желудке и двенадцатиперстной кишке выявлены у 23% пациентов с нАВЗ и19,2% – с сЮА, по данным колоноскопии – поражение подвздошной кишки (илеит) – у 3,8% пациентов с нАВЗ.

Анализ лабораторных показателей пациентов с нАВЗ, включенных в наше исследование, показал, что в дебюте заболевания маркеры воспаления (СОЭ, число лейкоцитов и нейтрофилов крови, сывороточная концентрация

СРБ) значительно превышали референсные значения как у носителей вариантов гена *NLRP3*, так и пациентов с сЮА. В нашей когорте показатель СОЭ у пациентов с сЮА значимо превышал аналогичные показатели пациентов с нАВЗ, при этом число лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов крови, активность АЛТ, АСТ, концентрация СРБ и ферритина сыворотки крови достоверно не отличались. Сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений пациентов с нАВЗ и сЮА по данным зарубежных и отечественных источников литературы, ранее не проводился.

Известно, что в патогенезе аутовоспалительных заболеваний ключевую роль играет гиперпродукция цитокинов врожденной иммунной системы: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО-α и др. [32, 38, 39, 100, 160]. Генно-инженерная биологическая терапия является патогенетическим методом лечения для большинства АВЗ. Несмотря на это, при подборе терапии зачастую могут возникать определенные сложности, когда патогенетические препараты, не эффективны у пациентов с диагнозом АВЗ, зарегистрированным к применению по показанию АВЗ.

Мы провели анализ эффективности терапии, которая проводилась пациентам с аутовоспалительным фенотипом и системным ЮА на разных этапах: после дебюта заболевания, установления первого диагноза ювенильного артрита и врификации диагноза аутовоспалительного заболевания.

Результаты анализа показали, что терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, глюкокортикоидами, внутривенным иммуноглобулином, которая проводилась подавляющему большинству пациентов с «аутовоспалительным» фенотипом после дебюта заболевания, 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.

Анализ эффективности генно-инженерных биологических препаратов с разным механизмом действия проводился у 70 (97,2%) пациентов с АВЗ и 72 пациентов с системным ЮА; 2/72 (2,8%) пациентов а аутовоспалительным фенотипом исключены из исследования по причине прекращения наблюдения.

Мы анализировали эффективность стандартной биологической терапии, которая проводилась до верификации диагноза АВЗ по протоколу ювенльного артрита, и таргетной биологической терапии, назначенной после генетической верификации диагноза.

Результаты анализа показали, что стандартная биологическая терапия, проводимая у пациентов с «аутовоспалительным фенотипом» до верификации диагноза по протоколу ювенильного артрита, достоверно менее эффективна, чем таргетная терапия, инициированная 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, и даже после 3-х переключений (четыре ГИБП) – только у 50% детей с АВЗ; напротив первый таргетный ГИБП, назначенный после генетической верификации диагноза, индуцировал ремиссию у 77% (p=0,002) и максимум после одного переключения – у 99% (p=0,001) пациентов с аутовоспалительными заболеваниями.

Среднее количество всех переключений между ГИБП в общей когорте составило 1,97±1,07, наибольшее число переключений потребовалось пациентам с недифференцированным АВЗ (2,16±0,8), меньшее – пациентам с вариантами в гене *TNFRSF1A* (1,9±1,3), наименьшее у пациентов с вариантами в гене *NLRP3* (1,75±0,6) [137].

У пациентов с вариантами в гене *NLRP3* и криопирин-ассоциированным периодическим синдромом наиболее эффективны препараты из группы ингибиторов ИЛ-1, что подтверждено внушительным объемом публикаций. В одном из самых ранних исследований Jasmin B. Kuemmerle-Deschner 2011 г. продемонстрирована эффективность канакинумаба у 31/34 (91,2%) пациентов с подтвержденными вариантами в гене *NLRP3* и фенотипом CAPS [99]. Позже, в

2016 г. J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт. опубликовали результаты многоцентрового исследования (n=68), в котором полный ответ на применение стандартной дозы канакинумаба зарегистрирован только у 53%, а при увеличении дозы – у 72% пациентов с CAPS [102]. Напротив, по данным исследования P.A. Brogan и соавт. (2019), в которое включено 17 детей с CAPS в возрасте до 5 лет и исследования Козловой А.Л. и Щербиной А.Ю. (2022) у 6 больных CAPS, канакинумаб и антагонист рецептора ИЛ-1 – анакинра продемонстрировали эффективность у 100% [4, 42].

В нашем исследовании канакинумаб индуцировал ремиссию заболевания у 75% пациентов с вариантами в гене *NLRP3*. У одного пациента с неполным ответом для достижения ремиссии мы повысили дозу канакинумаба и пероральных ГК, у 2 (16%) детей ремиссия зарегистрирована на фоне применения препарата из группы ингибиторов ИЛ-6р – тоцилизумаба, у 1 (8,3%) – ингибитора ФНО-альфа адалимумаба, которые были назначены до верификации диагноза АВЗ и продолжены после верификации диагноза АВЗ.

В исследовании эффективности C. Gaggiano и соавт. (2020 г.) биологическая терапия назначалась лишь 61% пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A* и периодическим синдромом, ассоциированным с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), и была эффективной у 73%. Ингибиторы ИЛ-1 (анакинра и канакинумаб) применялись в 86% случаев, остальные пациенты получали препараты из группы ингибиторов ФНО – адалимумаб, инфликсимаб и этанерцепт. Глюкокортикоиды до инициации ГИБП назначались в виде монотерапии 75% пациентам с полным ответом у 53% [69].

По нашим данным наиболее эффективен при периодическом синдроме, ассоциированным с вариантами в генах *TNFRSF1A* – ингибитор ИЛ-6р тоцилизумаб, который индуцировал ремиссию у 39,3% пациентов. Ингибитор ИЛ-1β – канакинумаб менее эффективен, ремиссия заболевания зарегистрирована у 33,3%, пациентов. У 21,2% наблюдался ответ на препараты из группы ингибиторов ФНО-альфа.

В настоящее время данные об эффективности ингибиторов ИЛ-6р у пациентов с TRAPS достаточно ограничены. Ранее опубликовано лишь 2

клинических случая с описанием эффективности терапии тоцилизумаба у пациентов с TRAPS в качестве 2 и 3 линии терапии [107, 190]. A.Vitale и соавт. (2021 г.) в своем многоцентровом исследовании, в которое включены 44 пациента, продемонстрировали полный ответ на терапию тоцилизумабом у 2/3 пациентов, и частичный ответ – у одного [194].

Патогенез недифференцированного АВЗ до настоящего времени не изучен, однако существует немало публикаций об эффективности ингибиторов ИЛ-1 у этой группы пациентов. В исследовании S.R. Harrison и соавт. (2016 г.) полный ответ на анакинру наблюдался у 50%, частичный – у 10% пациентов с нАВЗ [82]. По данным наиболее крупного исследования S. Garg и соавт. (2019 г.), которое включало в себя анализ 22 пациентов с нАВЗ – у 16/22 (72%) получен ответ на терапию анакинрой, однако более чем половине пациентов (55%) потребовалось повышение дозы препарата для поддержания ремиссии [71]. В крупнейшем обзоре, посвященному анализу эффективности ГИБП, антогонисты ИЛ-1 были эффективны у 74% пациентов с нАВЗ [146]. Эффективность ингибитора ИЛ-6р тоцилизумаба у небольшой группы детей с рефрактерным течением нАВЗ описана в одном исследовании [60].

По нашим данным наиболее эффективен у пациентов с нАВЗ ингибитор ИЛ-1β – канакинумаб, на фоне применения которого ремиссия зарегистрирована у 84% пациентов этой подгруппы. Дети с непереносимостью/неэффективностью канакинумаба успешно переключены на ГИБП из группы ингибиторов ИЛ-6р – сарилумаб (8%) и тоцилизумаб (8%).

Заключение

Результаты, полученные в нашем исследовании, позволили разработать алгоритм диагностики аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A, NLRP3* и в других генах, аутовоспаления, с применением клинических критериев и молекулярно-генетических методов исследования, который обеспечит персонализированный подход к диагностике АВЗ у детей с направляющим диагнозом ЮА, а также алгоритм терапии генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия, который обеспечит персонализированный подход к лечению пациентов с АВЗ и

повысит вероятность достижения стадии неактивной болезни/ремиссии как целевого показателя эффективности терапии детей с аутовоспалительными заболеваниями.

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 терапевтическкая 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, везикулязная/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.

Мониторинг клинических проявлений: длительность и периодичность лихорадки, характеристика сыпи, увеличение печени и селезенки, лимфаденопатия, миалгии, поражение органов зрения и слуха, поражение ЦНС (асептический менингит, гидроцефалия, отставание в психо-речевом развитии), болевой синдром (головная боль, боль в животе, боль в грудной клетке), желудочно-кишечные проявления (рвота, диарея с/без патологических примесей).

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).

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

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.

Алгоритм диагностики аутовоспалительных заболеваний

Всем пациентам с направляющим диагнозом ЮА с дебютом заболевания в любом возрасте в сочетании с лихорадкой – фебрильной/ субфебрильной/перитической, приступообразной/постоянной и/или симптомами аутовоспаления, и/или отягощенной наследственностью по периодическим лихорадкам рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования по Сэнгеру с частичным или полным анализом генов *NLRP3* и *TNFRSF1A*; при выявлении патогенных/вероятно патогенных вариантов/VUS – верификация диагноз CAPS или TRAPS согласно критериям Eurofever/PRINTO; доброкачественных/отсутствия вариантов – проведение молекулярно-генетического исследования методом секвенирования нового поколения с использованием панели генов, ассоциированных с аутовоспалением, при выявлении патогенных/вероятно патогенных вариантов/VUS в сочетании с соответствующим фенотипом – верификация диагноза моногенного АВЗ; доброкачественных/вариантов, несоответствующих фенотипу пациента, либо отсутствия вариантов в исследуемых генах – предварительная верификация диагноза недифференцированного АВЗ с последующим проведением молекулярно-генетического исследования методом секвенирования клинического экзома/полного экзома; при выявлении патогенного/вероятно патогенного варианта или VUS в сочетании с соответствующим фенотипом – верификация диагноза моногенного АВЗ; при выявлении доброкачественных вариантов/вариантов, несоответствующих фенотипу пациента/отсутствия вариантов в генах рекомендована верификация недифференцированного АВЗ.

После верификации АВЗ рекомендовано инициировать терапию в соответствии с алгоритмом лечения. Выбор ГИБП и показания к переключению с одного ГИБП на другой определяется критериями ответа на терапию.

Контроль эффективности терапии проводится через 3 месяца после начала терапии ГИБП.

Алгоритм лечения пациентов с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *TNFRSF1A*.

Пациентам с вариантами в гене *TNFRSF1A* после верификации диагноза АВЗ рекомендовано: назначение ГИБП из группы ингибиторов рецептора ИЛ-6 – тоцилизумаба; через 3 месяца – оценка активности болезни и эффективности терапии; при купировании клинических проявлений заболевания снижении/нормализации лабораторных показателей (СОЭ, СРБ, число лейкоцитов крови) – продолжить терапию выбранным ГИБП; при сохранении активности АВЗ, активных суставном синдроме и/или кишечных проявлениях – переключение на ГИБП из группы ингибиторов ФНО-альфа – этанерцепт, адалимумаб, голимумаб для пациентов с активным суставным синдромом; адалимумаб, голимумаб – для пациентов с поражением ЖКТ, с последующей оценкой эффективности через 3 месяца; при активных системных проявлениях, – переключение на ГИБП из группы ингибиторов ИЛ-1 – канакинумаб, с последующей оценкой эффективности через 3 месяца; при сохранении активности АВЗ с преобладанием суставного синдрома или кишечных проявлений – переключение на препараты из группы ингибиторов ИЛ-1 – канакинумаб; с преобладанием системных проявлений – на ГИБП из группы моноклональных антител к CD-20+В-лимфоцитам – ритуксимаб; при сохранении активности АВЗ – рассмотреть вопрос о назначении системных ГК и повторном назначении тоцилизумаба.

После каждого случая коррекции терапии необходимо через 3 месяца оценивать эффективность проводимого лечения. При сохранении активности аутовоспалительного заболевания – клинических симптомов, высоких лабораторных показателей, активности болезни по индексу AIDAI и мнению врача (ВАШ) рекомендовано корректировать терапию.

Алгоритм лечения пациентов с аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с вариантами в гене *NLRP3,* и недифференцированным АВЗ.

Пациентам с вариантами в гене *NLRP3* и недифференцированным АВЗ, после верификации диагноза рекомендовано: назначение ГИБП из группы ингибиторов ИЛ-1– канакинумаба; через 3 месяца – оценка активности болезни и эффективности терапии; при купировании клинических проявлений,

снижении/нормализации лабораторных показателей (СОЭ, СРБ, число лейкоцитов крови) – продолжить терапию выбранным ГИБП; при сохранении активности АВЗ – «переключение» на ГИБП из группы ингибиторов рецептора ИЛ-6 – тоцилизумаб, с последующей оценкой эффективности через 3 месяца; при купировании клинических проявлений заболевания и снижении/нормализации лабораторных показателей (СОЭ, СРБ, число лейкоцитов крови) – продолжить терапию выбранным ГИБП; при сохранении активности АВЗ – рассмотреть вопрос о назначении системных ГК и повторном назначении канакинумаба с увеличеннием дозы.

После каждого случая коррекции терапии необходимо через 3 месяца оценивать эффективность проводимого лечения. При сохранении активности аутовоспалительного заболевания – клинических симптомов и высоких лабораторных показателей, активности болезни по индексу AIDAI и мнению врача (ВАШ) рекомендовано корректировать терапию.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AIDAI – Autoinflammatory Disease Activity Index

ASC – apoptosis-associated speck-like protein, апоптоз-ассоциированный регуляторный белок

CAPS – Cryopyrin-associated periodic syndrome, Криопирин-ассоциированный периодический синдром

CHAQ – the Childhood Health Assessment Questionnaire

CINCA/NOMID – Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, Хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром/мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста

DAMPs – damage associated molecular patterns

Eurofever/PRINTO – Eurofever Registry and the Pediatric Rheumatology International Trials Organization

FCAS – Familial cold autoinflammatory syndrome, Семейный холодовой аутовоспалительный синдром

ILAR – International League of Associations for Rheumatology (Международная лига

JADAS71 – Juvenile Arthritis Disease Activity Score в 71 суставе

MAPK – mitogen-activated protein kinase, митоген-активируемая протеин-киназа

MWS – Muckle-Wells syndrome, синдром Макла-Уэллса

NGS – next-generation sequencing, секвенирования нового поколения

NF-κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, ядерный фактор каппа-усилитель легкой цепи активированных В-клеток

NLR – Nod-like-receptor, NOD-подобные рецепторы

PAMPs – Pathogen associated molecular patterns

TLR4 – Toll-like receptor 4

TRAPS – Tumor Necrosis Factor receptor - Associated periodic Syndrome, Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли

АВЗ – Аутовоспалительное заболевание

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АСТ – Аспартатаминотрансфераза

БМПРП – Болезнь-модифицирующие противоревматические препараты

ВАШ – Визуальная аналоговая шкала

ВВИГ – Внутривенные иммуноглобулины (иммуноглобулин человека Нормальный)

ГИБП – Генно-инженерный биологический препарат

ГК – Глюкокортикоидные средства

ГФС – Гемофагоцитарный синдром

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИЛ – Интерлейкин

ЛДГ – Лактатдегидрогеназа

НПВП – Нестероидные противовоспалительные препараты

РНК – рибонуклеиновая кислота

СОЭ – Скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

сЮИА – Системный ювенильный идиопатический артрит

ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа

ЮИА – Ювенильный идиопатический артрит

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е. И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение // Вопросы современной педиатрии. 2015. № 1 (14). С. 78–94.

2. Заяева А. А. [и др.]. Разбор клинического случая криопиринассоциированного периодического синдрома (CAPS) // Трудный Пациент. 2021. № 4 (19). С. 55–59.

3. Козлова А. Л. [и др.]. Опыт диагностики и лечения больных с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом // Вопросы современной педиатрии. 2015. № 2 (14). С. 292–297.

4. Козлова А. Л. [и др.]. Криопирин-ассоциированный периодический синдром с оценкой эффективности и безопасности терапии анакинрой: опыт одного Центра // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022. № 1 (21). С. 88–92.

5. Козловская Л. В. [и др.]. Криопирин-ассоциированный- периодический синдром // Клиническая фармакология и терапия. 2016. № 25. С. 82–89.

6. Криулин И. А. [и др.]. Криопиринассоциированный периодический синдром (CAPS), вызванный вариантом c.943A>G гена NLRP3: клинический случай // Вопросы современной педиатрии. 2019. № 4 (18). С. 270–276.

7. Рамеев В. В. [и др.]. Периодический синдром, ассоциированный с мутацией рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS) // Клиническая фармакология и терапия. 2023. № 2 (37). С. 43–50.

8. Рамеев В. В., Моисеев С. В., Козловская (Шугля) Л. В. АА-амилоидоз при аутовоспалительных заболеваниях // Клиническая Фармакология И Терапия. 2021. № 4 (30). С. 52–61.

9. Салугина С. О. [и др.]. Аутовоспалительные заболевания в ревматологии – российский опыт // Научно-практическая ревматология. 2016. № 3 (54). С. 271–280.

10. Салугина С. О. [и др.]. Результаты молекулярно-генетического скрининга мутаций генов NLRP3, TNFRSF1A, MVK у пациентов с аутовоспалительными

заболеваниями и системным ювенильным артритом // Современная ревматология. 2017. № 3 (11). С. 33–43.

11. Салугина С. О. [и др.]. Клиникогенетическая характеристика больных с TRAPS (периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли) по данным федерального ревматологического центра // Педиатрия. Журнал Им. Г.н. Сперанского. 2022. № 4 (101). С. 64–71.

12. Салугина С. О., Кузьмина Н. Н., Федоров Е. С. Аутовоспалительные Синдромы - «Новая» Мультидисциплинарная Проблема Педиатрии И Ревматологии // Педиатрия. Журнал Им. Г.н. Сперанского. 2012. № 5 (91). С. 120–132.

13. Салугина С. О., Федоров Е. С. Опыт диагностики, лечения и курации пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами в ревматологической практике // Педиатрия. Журнал Им. Г.н. Сперанского. 2018. № 3 (97). С. 103–109.

14. Салугина С. О., Федоров Е. С., Агафонова Е. М. Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу // Научно-практическая ревматология. 2019. № 2 (57). С. 125–132.

15. Салугина С. О., Федоров Е. С., Каледа (Богачева) М. И. Генно-инженерные биологические препараты при основных моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Опыт применения в ревматологической практике // Современная Ревматология. 2021. № 4 (15). С. 24–30.

16. Салугина С. О., Федоров Е. С., Кузьмина Н. Н. Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациенто в с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (CAPS) // Современная ревматология. 2016. № 2 (10). С. 4–11.

17. Слепцова Т. В. [и др.]. Опыт успешного лечения канакинумабом пациентки с недифференцированным аутовоспалительным синдромом // Вопросы современной педиатрии. 2016. № 5 (15). С. 522–526.

18. Шахова Н. В., Буренкина В. В. Криопирин-ассоциированный периодический синдром Макла — Уэллса: клинический случай // Аллергология и Иммунология в Педиатрии. 2023. № 2 (0). С. 66–68.

19. Abe K. [и др.]. Gain-of-function mutations in a member of the Src family kinases cause autoinflammatory bone disease in mice and humans // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2019. № 24 (116). С. 11872–11877.

20. Aganna E. [и др.]. Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome phenotypes // Arthritis and Rheumatism. 2003. № 9 (48). С. 2632–2644.

21. Agostini L. [и др.]. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder // Immunity. 2004. № 3 (20). С. 319–325.

22. Ahmadi N. [и др.]. Cryopyrin-associated periodic syndromes: otolaryngologic and audiologic manifestations // Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011. № 2 (145). С. 295–302.

23. Akasbi N., Soyfoo M. S. Successful treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with tocilizumab: A case report // European Journal of Rheumatology. 2015. № 1 (2). С. 35–36.

24. Aksentijevich I. [и др.]. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers // American Journal of Human Genetics. 2001. № 2 (69). С. 301–314.

25. Aksentijevich I. [и др.]. 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 // Arthritis and Rheumatism. 2002. № 12 (46). С. 3340–3348.

26. Aksentijevich I. [и др.]. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model // Arthritis and Rheumatism. 2007. № 4 (56). С. 1273–1285.

27. Aksentijevich I., Schnappauf O. Molecular mechanisms of phenotypic variability in monogenic autoinflammatory diseases // Nature Reviews. Rheumatology. 2021. № 7 (17). С. 405–425.

28. Alehashemi S., Goldbach-Mansky R. Human Autoinflammatory Diseases Mediated by NLRP3-, Pyrin-, NLRP1-, and NLRC4-Inflammasome Dysregulation Updates on Diagnosis, Treatment, and the Respective Roles of IL-1 and IL-18 // Frontiers in Immunology. 2020. (11). С. 1840.

29. Alejandre N. [и др.]. Description of a new family with cryopyrin-associated periodic syndrome: risk of visual loss in patients bearing the R260W mutation // Rheumatology (Oxford, England). 2014. № 6 (53). С. 1095–1099.

30. Alexeeva E. [и др.]. Safety and efficacy of canakinumab treatment for undifferentiated autoinflammatory diseases: the data of a retrospective cohort two-centered study // Frontiers in Medicine. 2023. (10). С. 1257045.

31. Al-Mayouf S. M. [и др.]. New or vanishing frontiers: LACC1-associated juvenile arthritis // International Journal of Pediatrics & Adolescent Medicine. 2021. № 1 (8). С. 44–47.

32. Almeida de Jesus A., Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations // Clinical Immunology (Orlando, Fla.). 2013. № 3 (147). С. 155–174.

33. Almlöf J. C. [и др.]. Whole-genome sequencing identifies complex contributions to genetic risk by variants in genes causing monogenic systemic lupus erythematosus // Human Genetics. 2019. № 2 (138). С. 141–150.

34. Alotaibi B. M. [и др.]. Autoinflammatory gene mutations associated with eosinophilia and asthma // Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. 2023. № 1 (19). С. 76.

35. An J. W. [и др.]. Case report: Novel variants in RELA associated with familial Behcet’s-like disease // Frontiers in Immunology. 2023. (14).

36. Atschekzei F. [и др.]. Identification of variants in genes associated with autoinflammatory disorders in a cohort of patients with psoriatic arthritis // RMD open. 2022. № 2 (8). С. e002561.

37. Aubert P. [и др.]. Homeostatic tissue responses in skin biopsies from NOMID patients with constitutive overproduction of IL-1β // PloS One. 2012. № 11 (7). С. e49408.

38. Bachetti T., Ceccherini I. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome as a model linking autophagy and inflammation in protein aggregation diseases // Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany). 2014. № 6 (92). С. 583–594.

39. Baroja-Mazo A. [и др.]. The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response // Nature Immunology. 2014. № 8 (15). С. 738–748.

40. Blank N. [и др.]. Clinical presentation and genetic variants in patients with autoinflammatory diseases: results from the German GARROD registry // Rheumatology International. 2024. № 2 (44). С. 263–271.

41. Broderick L., Hoffman H. M. IL-1 and autoinflammatory disease: biology, pathogenesis and therapeutic targeting // Nature Reviews. Rheumatology. 2022. № 8 (18). С. 448–463.

42. Brogan P. A. [и др.]. Rapid and Sustained Long-Term Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Ages Five Years and Younger // Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.). 2019. № 11 (71). С. 1955–1963.

43. Bruck N., Schnabel A., Hedrich C. M. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches // Clinical Immunology (Orlando, Fla.). 2015. № 1 (159). С. 72–83.

44. Bulua A. C. [и др.]. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study // Arthritis and Rheumatism. 2012. № 3 (64). С. 908–913.

45. Cabral A. [и др.]. Differential Binding of NLRP3 to non-oxidized and Ox-mtDNA mediates NLRP3 Inflammasome Activation // Communications Biology. 2023. № 1 (6). С. 578.

46. Cannella S. [и др.]. Germline mutations of the perforin gene are a frequent occurrence in childhood anaplastic large cell lymphoma // Cancer. 2007. № 12 (109). С. 2566–2571.

47. Cantarini L. [и др.]. Role of etanercept in the treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: personal experience and review of the literature // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. 2010. № 3 (23). С. 701–707.

48. Cantarini L. [и др.]. Diagnosis and classification of relapsing polychondritis // Journal of Autoimmunity. 2014. (48–49). С. 53–59.

49. Cekic S., Yalcinbayir O., Kilic S. S. Ocular Involvement in Muckle-Wells Syndrome // Ocular Immunology and Inflammation. 2020. № 1 (28). С. 70–78.

50. Chen S. [и др.]. Rare mutations in NLRP3 and NLRP12 associated with familial cold autoinflammatory syndrome: two Chinese pedigrees // Clinical Rheumatology. 2022. № 11 (41). С. 3461–3470.

51. Chistiakov D. A., Savost'anov K. V., Baranov A. A. Genetic background of juvenile idiopathic arthritis // Autoimmunity. 2014. № 6 (47). С. 351–360.

52. Consolaro A. [и др.]. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis // Arthritis and Rheumatism. 2009. № 5 (61). С. 658–666.

53. Coutinho J. [и др.]. Treating TNF Receptor Associated Periodic Fever Syndrome in End-Stage Renal Failure // Case Reports in Nephrology. 2019. (2019). С. 6819476.

54. Couvineau A. [и др.]. PTHR1 mutations associated with Ollier disease result in receptor loss of function // Human Molecular Genetics. 2008. № 18 (17). С. 2766–2775.

55. Csaki L. S., Reue K. Lipins: multifunctional lipid metabolism proteins // Annual Review of Nutrition. 2010. (30). С. 257–272.

56. Cudrici C., Deuitch N., Aksentijevich I. Revisiting TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS): Current Perspectives // International Journal of Molecular Sciences. 2020. № 9 (21). С. 3263.

57. Cuisset L. [и др.]. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of

genetic analysis in France // Annals of the Rheumatic Diseases. 2011. № 3 (70). C. 495–499.

58. De Pauli S. [и др.]. Neither hereditary periodic fever nor periodic fever, aphthae, pharingitis, adenitis: Undifferentiated periodic fever in a tertiary pediatric center // World Journal of Clinical Pediatrics. 2018. № 1 (7). C. 49–55.

59. Delaleu J. [и др.]. Tumour necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS)-related AA amyloidosis: a national case series and systematic review // Rheumatology (Oxford, England). 2021. № 12 (60). C. 5775–5784.

60. Della Casa F. [и др.]. Development and Implementation of the AIDA International Registry for Patients With Undifferentiated Systemic AutoInflammatory Diseases // Frontiers in Medicine. 2022. (9).

61. Demir F. [и др.]. Genetic panel screening in patients with clinically unclassified systemic autoinflammatory diseases // Clinical Rheumatology. 2020. № 12 (39). C. 3733–3745.

62. Deslandre C. [Juvenile idiopathic arthritis: Definition and classification] // Archives De Pediatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pediatrie. 2016. № 4 (23). C. 437–441.

63. Dollfus H. [и др.]. Chronic infantile neurological cutaneous and articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease syndrome: ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood // Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960). 2000. № 10 (118). C. 1386–1392.

64. Feldmann J. [и др.]. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes // American Journal of Human Genetics. 2002. № 1 (71). C. 198–203.

65. Finetti M. [и др.]. Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular (CINCA) syndrome: a review // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2016. № 1 (11). C. 167.

66. Foddis M. [и др.]. TREX1 p.A129fs and p.Y305C variants in a large multi-ethnic cohort of CADASIL-like unrelated patients // Neurobiology of Aging. 2023. (123). C. 208–215.

67. Frémond M.-L., Nathan N. COPA syndrome, 5 years after: Where are we? // Joint Bone Spine. 2021. № 2 (88). C. 105070.

68. Gaggiano C. [и др.]. Hints for Genetic and Clinical Differentiation of Adult-Onset Monogenic Autoinflammatory Diseases // Mediators of Inflammation. 2019. (2019). C. 3293145.

69. Gaggiano C. [и др.]. Clinical Features at Onset and Genetic Characterization of Pediatric and Adult Patients with TNF-α Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS): A Series of 80 Cases from the AIDA Network // Mediators of Inflammation. 2020. (2020). C. 8562485.

70. Gansner J. M., Berliner N. The rheumatology/hematology interface: CAPS and MAS diagnosis and management // Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2018. № 1 (2018). C. 313–317.

71. Garg S. [и др.]. Efficacy and safety of anakinra for undifferentiated autoinflammatory diseases in children: a retrospective case review // Rheumatology Advances in Practice. 2019. № 1 (3). C. rkz004.

72. Garofalo A. [и др.]. The impact of tumor profiling approaches and genomic data strategies for cancer precision medicine // Genome Medicine. 2016. № 1 (8). C. 79.

73. Gattorno M. [и др.]. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers // Annals of the Rheumatic Diseases. 2019. № 8 (78). C. 1025–1032.

74. Georgin-Lavialle S. [и др.]. [Familial Mediterranean fever] // La Revue De Medecine Interne. 2018. № 4 (39). C. 240–255.

75. Georgin-Lavialle S. [и др.]. Autoinflammatory diseases: State of the art // Presse Medicale (Paris, France: 1983). 2019. № 1 Pt 2 (48). C. e25–e48.

76. Giat E., Lidar M. Cryopyrin-associated periodic syndrome // The Israel Medical Association journal: IMAJ. 2014. № 10 (16). C. 659–661.

77. Goldbach-Mansky R. [и др.]. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition // The New England Journal of Medicine. 2006. № 6 (355). C. 581–592.

78. Gomes A. V. Genetics of proteasome diseases // Scientifica. 2013. (2013). C. 637629.

79. Gonzalez-Roca E. [и др.]. P02-021 - Atypical CAPS consequence of novel NLPR3 mutations // Pediatric Rheumatology Online Journal. 2013. № Suppl 1 (11). C. A128.

80. Greenawalt D. M. [и др.]. Comparative analysis of primary versus relapse/refractory DLBCL identifies shifts in mutation spectrum // Oncotarget. 2017. № 59 (8). C. 99237–99244.

81. Griffith O. L. [и др.]. The prognostic effects of somatic mutations in ER-positive breast cancer // Nature Communications. 2018. № 1 (9). C. 3476.

82. Harrison S. R. [и др.]. Anakinra as a diagnostic challenge and treatment option for systemic autoinflammatory disorders of undefined etiology // JCI insight. 2016. № 6 (1). C. e86336.

83. Herbert V. G. [и др.]. Neutrophilic urticarial dermatosis (NUD) indicating Cryopyrin-associated periodic syndrome associated with a novel mutation of the NLRP3 gene // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2016. № 5 (30). C. 852–853.

84. Hill S. C. [и др.]. Arthropathy of neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID/CINCA) // Pediatric Radiology. 2007. № 2 (37). C. 145–152.

85. Hoffman H. M. [и др.]. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome // Nature Genetics. 2001. № 3 (29). C. 301–305.

86. Hoffman H. M., Wanderer A. A., Broide D. H. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2001. № 4 (108). C. 615–620.

87. Homann O. R. [и др.]. Whole-genome sequencing in multiplex families with psychoses reveals mutations in the SHANK2 and SMARCA1 genes segregating with illness // Molecular Psychiatry. 2016. № 12 (21). C. 1690–1695.

88. Horneff G. [и др.]. Macrophage activation syndrome as the initial manifestation of tumour necrosis factor receptor 1-associated periodic syndrome (TRAPS) // Clinical and Experimental Rheumatology. 2013. № 3 Suppl 77 (31). C. 99–102.

89. Houx L. [и др.]. Musculoskeletal symptoms in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a large database study // Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.). 2015. № 11 (67). С. 3027–3036.

90. Hull K. M. [и др.]. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder // Medicine. 2002. № 5 (81). С. 349–368.

91. Israel L., Mellett M. Clinical and Genetic Heterogeneity of CARD14 Mutations in Psoriatic Skin Disease // Frontiers in Immunology. 2018. (9). С. 2239.

92. Kacar M. [и др.]. Mixed results with baricitinib in biological-resistant adult-onset Still's disease and undifferentiated systemic autoinflammatory disease // RMD open. 2020. № 2 (6). С. e001246.

93. Kessel C. [и др.]. Proinflammatory Cytokine Environments Can Drive Interleukin-17 Overexpression by γ/δ T Cells in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis // Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.). 2017. № 7 (69). С. 1480–1494.

94. Khabbazi A. [и др.]. A new report of autoinflammation and PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation (APLAID) with a homozygous pattern from Iran // Immunology Letters. 2020. (221). С. 27–32.

95. Kile R. L., Rusk H. A. A case of cold urticaria with an unusual family history // Journal of the American Medical Association. 1940. № 12 (114).

96. Klein W. [и др.]. The IL-10 gene is not involved in the predisposition to inflammatory bowel disease // Electrophoresis. 2000. № 17 (21). С. 3578–3582.

97. Koitschev A. [и др.]. Progressive familial hearing loss in Muckle-Wells syndrome // Acta Oto-Laryngologica. 2012. № 7 (132). С. 756–762.

98. Kostik M. M. [и др.]. Multigene sequencing reveals heterogeneity of NLRP12-related autoinflammatory disorders // Rheumatology International. 2018. № 5 (38). С. 887–893.

99. Kuemmerle-Deschner J. B. [и др.]. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1β mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) // Arthritis Research & Therapy. 2011. № 1 (13). С. R34.

100. Kuemmerle-Deschner J. B. CAPS--pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease // Seminars in Immunopathology. 2015. № 4 (37). C. 377–385.

101. Kuemmerle-Deschner J. B. [и др.]. Early detection of sensorineural hearing loss in Muckle-Wells-syndrome // Pediatric Rheumatology Online Journal. 2015. № 1 (13). C. 43.

102. Kuemmerle-Deschner J. B. [и др.]. Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome // Rheumatology (Oxford, England). 2016. № 4 (55). C. 689–696.

103. Kuemmerle-Deschner J. B. [и др.]. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) // Annals of the Rheumatic Diseases. 2017. № 6 (76). C. 942–947.

104. Kuemmerle-Deschner J. B. [и др.]. Clinical and Molecular Phenotypes of Low-Penetrance Variants of NLRP3: Diagnostic and Therapeutic Challenges // Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.). 2017. № 11 (69). C. 2233–2240.

105. Kuemmerle-Deschner J. B. [и др.]. Systematic literature review of efficacy/effectiveness and safety of current therapies for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome, hyperimmunoglobulin D syndrome and tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome // RMD open. 2020. № 2 (6). C. e001227.

106. Kümmerle-Deschner J. B. [Cryopyrin-associated periodic syndrome] // Zeitschrift Fur Rheumatologie. 2012. № 3 (71). C. 199–208.

107. La Torre F. [и др.]. Canakinumab efficacy and long-term tocilizumab administration in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) // Rheumatology International. 2015. № 11 (35). C. 1943–1947.

108. Lachmann H. J. [и др.]. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry // Annals of the Rheumatic Diseases. 2014. № 12 (73). C. 2160–2167.

109. Lachmann H. J. Periodic fever syndromes // Best Practice & Research. Clinical Rheumatology. 2017. № 4 (31). C. 596–609.

110. Lainka E. [и др.]. Incidence of TNFRSF1A mutations in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics // Rheumatology (Oxford, England). 2009. № 8 (48). С. 987–991.

111. Lee J. J. Y., Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis // Pediatric Clinics of North America. 2018. № 4 (65). С. 691–709.

112. Lee N., Kim D., Kim W.-U. Role of NFAT5 in the Immune System and Pathogenesis of Autoimmune Diseases // Frontiers in Immunology. 2019. (10).

113. Lee-Kirsch M. A. [и др.]. A mutation in TREX1 that impairs susceptibility to granzyme A-mediated cell death underlies familial chilblain lupus // Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany). 2007. № 5 (85). С. 531–537.

114. Leonenko G. [и др.]. Mutation intolerant genes and targets of FMRP are enriched for nonsynonymous alleles in schizophrenia // American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics. 2017. № 7 (174). С. 724–731.

115. Levy R. [и др.]. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry // Annals of the Rheumatic Diseases. 2015. № 11 (74). С. 2043–2049.

116. Lin B., Goldbach-Mansky R. Pathogenic insights from genetic causes of autoinflammatory inflammasomopathies and interferonopathies // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2022. № 3 (149). С. 819–832.

117. Linde K. van der [и др.]. A functional interleukin-10 mutation in Dutch patients with Crohn’s disease // Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2005. № 5 (37). С. 330–335.

118. Liu J. [и др.]. Identification of a variant in NLRP3 gene in a patient with Muckle-Wells syndrome: a case report and review of literature // Pediatric Rheumatology Online Journal. 2023. № 1 (21). С. 15.

119. Lomater C. [и др.]. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years // The Journal of Rheumatology. 2000. № 2 (27). С. 491–496.

120. Lu C. [и др.]. Patterns and functional implications of rare germline variants across 12 cancer types // Nature Communications. 2015. (6).

121. Manki A. [и др.]. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome mimicking systemic juvenile idiopathic arthritis // Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology. 2006. № 3 (55). С. 337–341.

122. Martín-Nalda A. [и др.]. Severe Autoinflammatory Manifestations and Antibody Deficiency Due to Novel Hypermorphic PLCG2 Mutations // Journal of Clinical Immunology. 2020. № 7 (40). С. 987–1000.

123. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta // Molecular Cell. 2002. № 2 (10). С. 417–426.

124. Martorana D. [и др.]. Monogenic Autoinflammatory Diseases with Mendelian Inheritance: Genes, Mutations, and Genotype/Phenotype Correlations // Frontiers in Immunology. 2017. (8).

125. Marzano A. V. [и др.]. Mechanisms of Inflammation in Neutrophil-Mediated Skin Diseases // Frontiers in Immunology. 2019. (10). С. 1059.

126. Masters S. L. [и др.]. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*) // Annual Review of Immunology. 2009. (27). С. 621–668.

127. McDermott M. F. [и др.]. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes // Cell. 1999. № 1 (97). С. 133–144.

128. Mendonça L. O. [и др.]. In-vitro NLRP3 functional test assists the diagnosis of cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) patients: A Brazilian cooperation // Clinical Immunology (Orlando, Fla.). 2022. (245). С. 109159.

129. Miyamoto T. [и др.]. Assessment of type I interferon signatures in undifferentiated inflammatory diseases: A Japanese multicenter experience // Frontiers in Immunology. 2022. (13).

130. Mönkäre S. [и др.]. Genetic analysis reveals novel variants for vascular cognitive impairment // Acta Neurologica Scandinavica. 2022. № 1 (146). С. 42–50.

131. Muckle T. J., Wellsm null Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome // The Quarterly Journal of Medicine. 1962. (31). С. 235–248.

132. Nakayama M. [и др.]. Accurate clinical genetic testing for autoinflammatory diseases using the next-generation sequencing platform MiSeq // Biochemistry and Biophysics Reports. 2017. (9). С. 146–152.

133. Nasser K. K., Shinawi T. Genotype-protein phenotype characterization of NOD2 and IL23R missense variants associated with inflammatory bowel disease: A paradigm from molecular modelling, dynamics, and docking simulations // Frontiers in Medicine. 2022. (9). С. 1090120.

134. National Medical Research Center of Children’s Health, Moscow, Russian Federation [и др.]. Features of clinical and laboratory manifestations of periodic syndrome associated with variants of the Tumor Necrosis Factor receptor gene TNFRSF1A // Voprosy praktičeskoj pediatrii. 2024. № 3 (19). С. 23–45.

135. National Medical Research Center of Children’s Health, Moscow, Russian Federation [и др.]. Peculiarities of clinical and laboratory manifestations of the syndrome associated with variants in the NOD-like pyrin receptor-3 (NLRP3) gene // Voprosy praktičeskoj pediatrii. 2024. № 4 (19). С. 17–36.

136. National Medical Research Center of Children’s Health, Moscow, Russian Federation [и др.]. Features of clinical and laboratory manifestations of undifferentiated autoinflammatory diseases in patients – carriers of variants in genes associated with autoinflammation // Voprosy praktičeskoj pediatrii. 2024. № 5 (19). С. 21–44.

137. National Medical Research Center of Children’s Health, Moscow, Russian Federation [и др.]. Efficacy of therapy with genetically engineered biological drugs with different mechanism of action for autoinflammatory diseases in children. Results of a cohort retrospective study // Voprosy praktičeskoj pediatrii. 2024. № 5 (19). С. 18–38.

138. Nedjai B. [и др.]. Lessons from anti-TNF biologics: infliximab failure in a TRAPS family with the T50M mutation in TNFRSF1A // Advances in Experimental Medicine and Biology. 2011. (691). С. 409–419.

139. Neudecker V. [и др.]. Myeloid-derived miR-223 regulates intestinal inflammation via repression of the NLRP3 inflammasome // The Journal of Experimental Medicine. 2017. № 6 (214). С. 1737–1752.

140. Neven B., Prieur A.-M., Quartier dit Maire P. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment // Nature Clinical Practice. Rheumatology. 2008. № 9 (4). С. 481–489.

141. Olafsdottir T. A. [и др.]. Eighty-eight variants highlight the role of T cell regulation and airway remodeling in asthma pathogenesis // Nature Communications. 2020. № 1 (11). С. 393.

142. Omenetti A. [и др.]. Significance of I313V mutation of NLPR3 gene in two pediatric patients // Pediatric Rheumatology Online Journal. 2011. № Suppl 1 (9). С. P305.

143. Onodera K. [и др.]. Low-Frequency IL23R Coding Variant Associated with Crohn's Disease Susceptibility in Japanese Subjects Identified by Personal Genomics Analysis // PloS One. 2015. № 9 (10). С. e0137801.

144. Oziębło D. [и др.]. Hearing Loss as the Main Clinical Presentation in NLRP3-Associated Autoinflammatory Disease // Frontiers in Immunology. 2022. (13). С. 904632.

145. Papa R. [и др.]. Next generation sequencing panel in undifferentiated autoinflammatory diseases identifies patients with colchicine-responder recurrent fevers // Rheumatology (Oxford, England). 2020. № 2 (59). С. 344–360.

146. Papa R. [и др.]. Syndrome of Undifferentiated Recurrent Fever (SURF): An Emerging Group of Autoinflammatory Recurrent Fevers // Journal of Clinical Medicine. 2021. № 9 (10). С. 1963.

147. Pardeo M., Bracaglia C., De Benedetti F. Systemic juvenile idiopathic arthritis: New insights into pathogenesis and cytokine directed therapies // Best Practice & Research. Clinical Rheumatology. 2017. № 4 (31). С. 505–516.

148. Parker T. [и др.]. Neurology of the cryopyrin-associated periodic fever syndrome // European Journal of Neurology. 2016. № 7 (23). С. 1145–1151.

149. Pati S. [и др.]. Frightening Fever: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 2 (FCAS-2) with Macrophage Activation Syndrome (MAS) // Indian Journal of Pediatrics. 2022. № 10 (89). С. 1055.

150. Pettersson T. [и др.]. Setting up TRAPS // Annals of Medicine. 2012. № 2 (44). С. 109–118.

151. Petty R. E. [и др.]. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 // The Journal of Rheumatology. 2004. № 2 (31). С. 390–392.

152. Philips R. L. [и др.]. The JAK-STAT pathway at 30: Much learned, much more to do // Cell. 2022. № 21 (185). С. 3857–3876.

153. Piram M. [и др.]. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes // Annals of the Rheumatic Diseases. 2014. № 12 (73). С. 2168–2173.

154. Popplewell L. F. [и др.]. Genetic analysis of nucleotide-binding leucine-rich repeat (NLR) receptors in multiple sclerosis // Immunogenetics. 2020. № 6–7 (72). С. 381–385.

155. Poudel B., Gurung P. An update on cell intrinsic negative regulators of the NLRP3 inflammasome // Journal of Leukocyte Biology. 2018.

156. Prieur A. M., Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation // The Journal of Pediatrics. 1981. № 1 (99). С. 79–83.

157. Qin P. [и др.]. Variant analysis of CARD14 in a Chinese Han population with psoriasis vulgaris and generalized pustular psoriasis // The Journal of Investigative Dermatology. 2014. № 12 (134). С. 2994–2996.

158. Rabionet R. [и др.]. Biallelic loss-of-function LACC1/FAMIN Mutations Presenting as Rheumatoid Factor-Negative Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis // Scientific Reports. 2019. № 1 (9). С. 4579.

159. Ravet N. [и др.]. Clinical significance of P46L and R92Q substitutions in the tumour necrosis factor superfamily 1A gene // Annals of the Rheumatic Diseases. 2006. № 9 (65). С. 1158–1162.

160. Rebelo S. L. [и др.]. Modeling of tumor necrosis factor receptor superfamily 1A mutants associated with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome

indicates misfolding consistent with abnormal function // Arthritis and Rheumatism. 2006. № 8 (54). С. 2674–2687.

161. Reinhold W. C. [и др.]. NCI-60 whole exome sequencing and pharmacological CellMiner analyses // PloS One. 2014. № 7 (9). С. e101670.

162. Rezaei N. TNF-receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an autosomal dominant multisystem disorder // Clinical Rheumatology. 2006. № 6 (25). С. 773–777.

163. Richards A. L. [и др.]. Exome arrays capture polygenic rare variant contributions to schizophrenia // Human Molecular Genetics. 2016. № 5 (25). С. 1001–1007.

164. Rodrigues F. [и др.]. AA amyloidosis complicating cryopyrin-associated periodic syndrome: a study of 86 cases including 23 French patients and systematic review // Rheumatology (Oxford, England). 2022. № 12 (61). С. 4827–4834.

165. Rowczenio D. [и др.]. Current practices for the genetic diagnosis of autoinflammatory diseases: results of a European Molecular Genetics Quality Network Survey // European journal of human genetics: EJHG. 2019. № 10 (27). С. 1502–1508.

166. Rowczenio D. M. [и др.]. Late-Onset Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes Caused by Somatic NLRP3 Mosaicism-UK Single Center Experience // Frontiers in Immunology. 2017. (8). С. 1410.

167. Rozeman L. B. [и др.]. Enchondromatosis (Ollier disease, Maffucci syndrome) is not caused by the PTHR1 mutation p.R150C // Human Mutation. 2004. № 6 (24). С. 466–473.

168. Ruperto N. [и др.]. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology // Clinical and Experimental Rheumatology. 2001. № 4 Suppl 23 (19). С. S1-9.

169. Rusmini M. [и др.]. Next-generation sequencing and its initial applications for molecular diagnosis of systemic auto-inflammatory diseases // Annals of the Rheumatic Diseases. 2016. № 8 (75). С. 1550–1557.

170. Saevarsdottir S. [и др.]. Multiomics analysis of rheumatoid arthritis yields sequence variants that have large effects on risk of the seropositive subset // Annals of the Rheumatic Diseases. 2022. № 8 (81). С. 1085–1095.

171. Sathishkumar D. [и др.]. Early-onset urticaria: a marker of cryopyrin-associated periodic syndrome // Clinical and Experimental Dermatology. 2017. № 5 (42). С. 579–581.

172. Savostyanov K. [и др.]. AB0888 Mutations in TNFRSF1A and NLRP3 Genes in Patients with Recurrent Inflammatory Attacks in Russian Population // Annals of the Rheumatic Diseases. 2014. (73). С. 1094–1095.

173. Schuh E. [и др.]. MCC950 blocks enhanced interleukin-1β production in patients with NLRP3 low penetrance variants // Clinical Immunology (Orlando, Fla.). 2019. (203). С. 45–52.

174. Schutt C., Siegel D. M. Autoinflammatory Diseases/Periodic Fevers // Pediatrics in Review. 2023. № 9 (44). С. 481–490.

175. Seto E., Yoshida M. Erasers of histone acetylation: the histone deacetylase enzymes // Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2014. № 4 (6). С. a018713.

176. Sims J. E., Smith D. E. The IL-1 family: regulators of immunity // Nature Reviews. Immunology. 2010. № 2 (10). С. 89–102.

177. Singh-Grewal D. [и др.]. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features // Arthritis and Rheumatism. 2006. № 5 (54). С. 1595–1601.

178. Sönmez H. E. [и др.]. A clinical score to guide in decision making for monogenic type I IFNopathies // Pediatric Research. 2020. № 4 (87). С. 745–752.

179. Soriano A. [и др.]. Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide // Frontiers in Immunology. 2020. (11).

180. Stojanov S. [и др.]. Clinical and functional characterisation of a novel TNFRSF1A c.605T>A/V173D cleavage site mutation associated with tumour necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome (TRAPS), cardiovascular complications and excellent response to etanercept treatment // Annals of the Rheumatic Diseases. 2008. № 9 (67). С. 1292–1298.

181. Surace A. E. A., Hedrich C. M. The Role of Epigenetics in Autoimmune/Inflammatory Disease // Frontiers in Immunology. 2019. (10).

182. Tanaka N. [и др.]. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study // Arthritis and Rheumatism. 2011. № 11 (63). С. 3625–3632.

183. Ter Haar N. M. [и др.]. Clinical characteristics and genetic analyses of 187 patients with undefined autoinflammatory diseases // Annals of the Rheumatic Diseases. 2019. № 10 (78). С. 1405–1411.

184. Tesi B. [и др.]. Targeted high-throughput sequencing for genetic diagnostics of hemophagocytic lymphohistiocytosis // Genome Medicine. 2015. (7). С. 130.

185. Theodoropoulou K. [и др.]. Increased Prevalence of NLRP3 Q703K Variant Among Patients With Autoinflammatory Diseases: An International Multicentric Study // Frontiers in Immunology. 2020. (11).

186. Tolstykh A. V. [и др.]. Autoinflammatory undifferentiated syndrome // Russian Journal of Immunology. 2023. № 1 (26). С. 87–94.

187. Trifiletti R. [и др.]. Identification of ultra-rare genetic variants in pediatric acute onset neuropsychiatric syndrome (PANS) by exome and whole genome sequencing // Scientific Reports. 2022. № 1 (12). С. 11106.

188. Triki M. [и др.]. mTOR Signaling and SREBP Activity Increase FADS2 Expression and Can Activate Sapienate Biosynthesis // Cell Reports. 2020. № 12 (31). С. 107806.

189. Umar M. [и др.]. Genome sequencing unveils mutational landscape of the familial Mediterranean fever: Potential implications of IL33/ST2 signalling // Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2020. № 19 (24). С. 11294–11306.

190. Vaitla P. M. [и др.]. Role of interleukin-6 in a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: assessment of outcomes following treatment with the anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab // Arthritis and Rheumatism. 2011. № 4 (63). С. 1151–1155.

191. Vece T. J. [и др.]. Copa Syndrome: a Novel Autosomal Dominant Immune Dysregulatory Disease // Journal of Clinical Immunology. 2016. № 4 (36). С. 377–387.

192. Vento-Tormo R. [и др.]. DNA demethylation of inflammasome-associated genes is enhanced in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017. № 1 (139). С. 202-211.e6.

193. Vidmar L. [и др.]. Multiple Sclerosis patients carry an increased burden of exceedingly rare genetic variants in the inflammasome regulatory genes // Scientific Reports. 2019. № 1 (9). С. 9171.

194. Vitale A. [и др.]. Biotechnological Agents for Patients With Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome-Therapeutic Outcome and Predictors of Response: Real-Life Data From the AIDA Network // Frontiers in Medicine. 2021. (8). С. 668173.

195. Vuran G., Berdeli A. Next-Generation Sequencing Analysis of MVK, NLRP3, TNFRSF1A, and PSTPIP1 Genes in Patients without MEFV Gene Variation and Genotype-Phenotype Correlation // European Journal of Rheumatology. 2022. № 2 (9). С. 62–67.

196. Wallace C. A. [и др.]. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis // The Journal of Rheumatology. 2004. № 11 (31). С. 2290–2294.

197. Watad A. [и др.]. Somatic Mutations and the Risk of Undifferentiated Autoinflammatory Disease in MDS: An Under-Recognized but Prognostically Important Complication // Frontiers in Immunology. 2021. (12). С. 610019.

198. Wekell P. [и др.]. Toward an Inclusive, Congruent, and Precise Definition of Autoinflammatory Diseases // Frontiers in Immunology. 2017. (8).

199. Welzel T., Kuemmerle-Deschner J. B. Diagnosis and Management of the Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS): What Do We Know Today? // Journal of Clinical Medicine. 2021. № 1 (10). С. 128.

200. Williamson L. M. [и др.]. Familial Hibernian fever // The Quarterly Journal of Medicine. 1982. № 204 (51). С. 469–480.

201. Wit J. de [и др.]. Skin disorders are prominent features in primary immunodeficiency diseases: A systematic overview of current data // Allergy. 2019. № 3 (74). С. 464–482.

202. Wu D. [и др.]. Case Report: Aicardi-Goutières Syndrome Caused by Novel TREX1 Variants // Frontiers in Pediatrics. 2021. (9). С. 634281.

203. Wu N. [и др.]. The phenotype and genotype of Chinese adult patients with NLRP3-associated autoinflammatory disease // Clinical Rheumatology. 2023. № 10 (42). С. 2841–2848.

204. Xie M. [и др.]. Case Report: A de novo NLRP3 variant resulting in autoinflammatory disease in a Chinese newborn // Frontiers in Immunology. 2023. (14). С. 1238551.

205. Yan M. [и др.]. Mutation analysis of the TNFAIP3 in A20 haploinsufficiency: A case report // Medicine. 2021. № 20 (100). С. e25954.

206. Yang C.-A., Chiang B.-L. Inflammasomes and Childhood Autoimmune Diseases: A Review of Current Knowledge // Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2021. № 2 (61). С. 156–170.

207. Yasumura J. [и др.]. Clinical Significance of Serum Soluble TNF Receptor I/II Ratio for the Differential Diagnosis of Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome From Other Autoinflammatory Diseases // Frontiers in Immunology. 2020. (11). С. 576152.

208. Yüksel Ş. [и др.]. Novel NLRP3/cryopyrin mutations and pro-inflammatory cytokine profiles in Behçet’s syndrome patients // International Immunology. 2014. № 2 (26). С. 71–81.

209. Yun M. [и др.]. Genetic variations in NLRP3 and NLRP12 genes in adult-onset patients with autoinflammatory diseases: a comparative study // Frontiers in Immunology. 2024. (14).

210. Zhang J. [и др.]. How to Build a Fire: The Genetics of Autoinflammatory Diseases // Annual Review of Genetics. 2023. (57). С. 245–274.

211. Zhao C., Liu C., Li X. Clinical characteristics of Chinese neonates with neonatal-onset multisystem inflammatory disease: a case report and literature review // Frontiers in Immunology. 2024. (14).

212. Zhou Y. [и др.]. Clinical and genetic spectrum of 14 cases of NLRP3-associated autoinflammatory disease (NLRP3-AID) in China and a review of the literature // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2022. № 1 (17). С. 214.

213. Zou J. [и др.]. Multiple genetic variants involved in both autoimmunity and autoinflammation detected in Chinese patients with sporadic Meniere's disease: a preliminary study // Frontiers in Neurology. 2023. (14). С. 1159658.

214. Детская ревматология : атлас - [Алексеева Е. И. и др.] ; под ред. А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой 2015.

215. Textbook of autoinflammation под ред. P. J. Hashkes, R. M. Laxer, A. Simon, Cham: Springer, 2019. 1 с.

216. "Клинические рекомендации «Семейная средиземноморская лихорадка (Наследственный семейный амилоидоз)» (одобрены Минздравом России) \ КонсультантПлюс [Электронный ресурс].

217. "Клинические рекомендации «Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках)» (одобрены Минздравом России) \ КонсультантПлюс [Электронный ресурс].

218. "Клинические рекомендации «Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS) (Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках)» (одобрены Минздравом... \ КонсультантПлюс [Электронный ресурс].

219. Tocilizumab - An Effective Rescue Therapy for Refractory Unclassified Autoinflammatory Diseases in Children - ACR Meeting Abstracts [Электронный ресурс].

220. NLRP3 mutation and cochlear autoinflammation cause syndromic and nonsyndromic hearing loss DFNA34 responsive to anakinra therapy - PubMed [Электронный ресурс].

221. "Клинические рекомендации «Юношеский артрит с системным началом» (одобрены Минздравом России) // КонсультантПлюс [Электронный ресурс].

222. Structural Biology Helps Interpret Variants of Uncertain Significance in Genes Causing Endocrine and Metabolic Disorders - PubMed [Электронный ресурс].

223. Congenital Diarrhea and Cholestatic Liver Disease: Phenotypic Spectrum Associated with MYO5B Mutations [Электронный ресурс].