

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



Новиков Александр Викторович

**Значение генетических нарушений в системе врожденного иммунитета для
диагностики аутовоспалительных заболеваний**

3.1.27. Ревматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Рамеев Вилен Вилевич

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Основные представления об аутовоспалении и аутовоспалительных заболеваниях: современная классификация	12
1.2 Этиология и патогенез аутовоспалительных заболеваний	19
1.3 Критерии аутовоспалительных заболеваний, клинические особенности воспаления при аутовоспалительных заболеваниях.....	22
1.4 Оценка активности аутовоспалительных заболеваний, подходы к выявлению субклинической активности	26
1.5 Молекулярно-генетическая диагностика, современные критерии и генотип-фенотипические ассоциации при аутовоспалительных заболеваниях	33
1.6 Возможности применения нейросетевых технологий и методов машинного обучения в диагностике аутовоспалительных заболеваний	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	43
2.1 Дизайн исследования	43
2.2 Формирование клинических групп исследования	47
2.3 Этические аспекты исследования.....	49
2.4 Данные о выполненных молекулярно-генетических исследованиях.....	50
2.5 Статистическая обработка результатов	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	56
3.1 Проблема диагностики аутовоспалительных заболеваний в многопрофильном терапевтическом стационаре.....	56
3.2 Общая характеристика основной когорты аутовоспалительных заболеваний на современном этапе в сравнении с исторической группой.....	59
3.3 Клиническая характеристика фенотипов аутовоспалительных заболеваний на современном этапе	65
3.4 Подходы к оценке активности аутовоспалительных заболеваний	89

3.5	Модель классификации патогенетических особенностей аутовоспалительных заболеваний по клиническим данным. Цели генетического исследования при аутовоспалительных заболеваниях	102
3.6	Результаты выполнения молекулярно-генетического тестирования у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями	118
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	148
	ВЫВОДЫ	154
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	156
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	158
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	161

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) являются гетерогенной группой преимущественно генетически детерминированных состояний, в основном характеризующихся периодическими приступами стерильного воспаления при отсутствии аутоиммунных и инфекционных причин [135]. В основе развития АВЗ лежит нарушение регуляции клеток врожденного иммунитета (макрофаги, нейтрофилы и др.), не сопровождающееся активацией аутореактивных Т- или В-лимфоцитов, что приводит к избыточной продукции провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина-1 β [85]. Механизмы секреции интерлейкина-1 β предполагают активацию в цитоплазме клеток врожденного иммунитета макромолекулярного комплекса, который обеспечивает активацию каспаз и продукцию интерлейкина-1 β [141]. Этот комплекс называется инфламмасома, а нарушения в его строении или в регуляторах его деятельности называют инфламмасомопатиями, что является одним из наиболее известных механизмов АВЗ [141, 157, 245]. Помимо инфламмасомопатий выделяют состояния, связанные с гиперэкспрессией интерферонов I типа, дисрегуляцией NF- κ B и другие механизмы [143, 168]. Несмотря на генетическую основу и частый дебют в раннем возрасте, диагностика АВЗ может занимать годы, в течение которых пациенты не получают необходимой терапии и подвергаются риску осложнений [25, 187].

В настоящее время выделяют несколько групп АВЗ – моногенные (м-АВЗ), полигенные и смешанные формы [165, 228]. На современном этапе показано также участие аутовоспалительных механизмов в развитии многих ревматологических заболеваний – например, при подагре, спондилоартропатиях, воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), болезни Стилла (БС) и других [113, 137, 181]. При этом отсутствие генетических нарушений, характерных для м-АВЗ, не исключает вторичную гиперактивацию инфламмасом и выработку провоспалительных

цитокинов [137]. Взаимодействие различных механизмов воспаления лежит в основе более сложных форм АВЗ, в том числе полигенных и смешанных, при которых возможно вовлечение системы специфического иммунитета. В связи с этим обсуждается «аутоиммунно-аутовоспалительный континуум», в рамках которого нередко можно предполагать преобладание одного из механизмов, что не отменяет действия других воспалительных паттернов [165]. В силу этого, а также из-за недостаточности эпидемиологических данных, однозначная оценка частоты АВЗ затруднена, однако количество новых случаев растет по мере развития и возрастания доступности молекулярно-генетического тестирования (МГТ) [186]. Распространенность самой частой из моногенных периодических лихорадок – семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ) или периодической болезни (ПБ), – может составлять до 100-1000 случаев на 100 000 жителей в зависимости от региона [55, 123, 186].

Изучение разнообразных вариантов АВЗ в российской популяции представляется актуальной и важной задачей, в том числе учитывая преобладание АВЗ в структуре причин одного из основных осложнений хронического воспаления – вторичного АА-амилоидоза (АА), где их доля может превышать 50% [2]. В этом контексте важную роль занимает оценка не только клинической активности АВЗ, но и субклинического воспаления, оцениваемого по уровню острофазовых белков – «С»-реактивного белка («С»-РБ) и сывороточного амилоидного А-белка (SAA) [70, 208].

Учитывая наследственную природу АВЗ, вклад различных генетических вариантов в течение заболевания обычно определяют в соответствии с данными об их патогенности, оцениваемой по рекомендациям ACMG/AMP (The American College of Medical Genetics and Genomics/Association for Molecular Pathology; Американская коллегия медицинской генетики и геномики/Ассоциация молекулярной патологии) [223]. Эти данные доступны в настоящее время для многих генов, ассоциированных с АВЗ, и суммированы в базах Infevers [213] и ClinVar [77]. При этом сложность интерпретации вариантов с низкой/неполной пенетрантностью, различных полиморфизмов и случаев мозаицизма, а также

вариантов неясного значения (ВНЗ) заключается как в их неоднозначном влиянии на структуру белка, так и в недостаточном количестве клинических сообщений, связывающих вариант с заболеванием. Накоплены данные о закономерностях пенетрантности и экспрессивности генов АВЗ – так, в исследовании когорты из 275 пациентов с ПБ было показано, что гомозиготное носительство варианта Met694Val в гене *MEFV* связано с более тяжелым течением болезни у взрослых пациентов [102]. Однако данные о взаимосвязях между фенотипом и генотипом даже при моногенных АВЗ остаются довольно фрагментарными.

Перспективным подходом для установления таких многофакторных зависимостей, в том числе при АВЗ, является применение нейросетевых технологий, а также методов машинного обучения [47]. Анализ клинических проявлений на основе таких алгоритмов может быть использован для уточнения ведущего механизма воспаления и начала оптимальной иммуносупрессивной терапии, включая генно-инженерные биологические препараты – ингибиторы интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α).

Среди взрослых пациентов в российской популяции проблема диагностики АВЗ, а также подходы к оценке связи клинических и генетических нарушений в системе врожденного иммунитета обсуждаются в единичных работах на малых выборках [3, 17, 19] или в рамках клинических наблюдений [11, 13]. Таким образом, исследование данных вопросов является актуальной задачей для клинической практики с целью улучшения подходов к диагностике АВЗ и профилактике АА.

Степень разработанности темы исследования

Проблема диагностики и лечения АВЗ в настоящее время активно обсуждается в литературе, что с одной стороны связано со все большей доступностью программ генетического исследования, а с другой – с возможностью эффективного молекулярно-нацеленного воздействия на выявленные отклонения. Оценка клинико-генетических ассоциаций в большинстве работ ограничена

исследованием единичных генов, ассоциированных с АВЗ. Подходы к интерпретации результатов генетического исследования также затруднены ввиду отсутствия однозначных данных о патогенности определяемых генетических нарушений. Кроме того, в литературе недостаточно обсуждаются варианты использования машинного обучения при АВЗ, в том числе для определения объема и целей МГТ.

Цель и задачи исследования

Охарактеризовать клинико-генетические варианты течения АВЗ для определения значения генетического исследования в диагностике и выборе тактики ведения пациентов.

Задачи исследования:

1. Показать место АВЗ в практике многопрофильного терапевтического учреждения, обозначить спектр предполагаемых концепций при установлении диагноза у пациентов этой группы.
2. Среди пациентов с АВЗ выделить варианты типичной инфламмасомопатии и клинически неопределенного фенотипа – наиболее трудной проблемы диагностики и ведения АВЗ.
3. У пациентов с АВЗ уточнить значение белков острой фазы («С»-реактивного белка, сывороточного амилоида А) для использования в качестве диагностических маркеров активности и мониторингирования «субклинического» воспаления.
4. Описать генетические нарушения при различных вариантах АВЗ, выделить их сочетания, важные как для установления диагноза, так и для оценки клинических особенностей воспаления и прогноза.
5. На основе выявленных клинико-лабораторных признаков сформулировать задачи генетического исследования и оценить его значение в общей структуре диагностического поиска, включая возможности определения основных механизмов аутовоспаления.

Научная новизна

Впервые в отечественной литературе на крупной когорте пациентов, преимущественно взрослых, проанализированы клинические проявления и осложнения различных АВЗ. Определен спектр вариантов в генах системы врожденного иммунитета, показана гетерогенность фенотипов в зависимости от статуса носительства и ведущего механизма воспаления, особенно при моногенных формах АВЗ. На достаточном клиническом материале разработана модель машинного обучения для оценки вероятности инфламмасомопатии у конкретного пациента, что позволяет не только сформулировать основные задачи генетического исследования, но и предложить эффективный исследовательский инструмент клинической интерпретации его результатов. Показано, что клиническая интерпретация генетических вариантов гена *MEFV* должна опираться на фенотип, а не на формальную квалификацию баз данных, при этом гетерозиготное носительство М694V в большинстве случаев реализуется типичным фенотипом ПБ и может рассматриваться как подтверждающий генотип, а ряд вариантов со статусом доброкачественных/неясного значения ассоциирован с патогенным течением, в том числе с развитием АА-амилоидоза. Установлено, что независимыми предикторами АА являются гомозиготность по М694V и поздний возраст дебюта заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе обсуждены основные концепции, существующие в рамках современных представлений о спектре аутовоспалительных заболеваний. Установлены основные диагностические затруднения, приводящие к задержке диагностики АВЗ, что углубляет понимание значимости раннего выявления вариантов аутовоспаления в клинической практике. В работе разработаны методы контроля активности АВЗ с точки зрения мониторингирования субклинического воспаления. Предложены подходы к оптимизации установления диагноза АВЗ, что

позволило по итогам исследования представить эффективный инструмент диагностики и определения тактики ведения пациента. Уточнены основные клинико-генетические ассоциации и связь отдельных генетических вариантов с риском развития АА-амилоидоза.

Методология и методы исследования

Проведено одноцентровое двунаправленное когортное исследование в группе пациентов с установленным клиническим диагнозом аутовоспалительного заболевания. Отдельно в качестве референтной группы проанализированы 169 пациентов с ПБ, наблюдавшихся в центре до широкого распространения генетических методов диагностики. В основную когорту вошли 234 пациента, из которых у 204 было проведено МГТ. В дальнейшем из основной группы исследования была выделена подгруппа из 63 пациентов для оценки у них активности АВЗ в том числе с применением лабораторных тестов воспаления. В результате анализа были получены данные о частоте осложнений АВЗ, уточнены пороговые уровни острофазовых белков для оценки субклинического воспаления. Основная группа была разделена на 2 подгруппы сравнения в зависимости от клинического фенотипа, на этом сравнении отрабатывалась модель клинической интерпретации этиопатогенетического воспалительного механизма. Модель использовали для определения цели дальнейшего генетического исследования у пациента, а также для интерпретации результатов уже выполненного тестирования. На этом этапе определялись также генетические варианты разного клинического значения в генах, описанных при аутовоспалительных заболеваниях.

Личный вклад автора

Автор участвовал во всех этапах исследования: выборе направления исследования, разработке дизайна научной работы, а также практической реализации поставленных задач. Автор, являясь сотрудником Клиники им. Е.М.

Тареева, непосредственно участвовал в наборе пациентов, заборе и подготовке биологических образцов для дальнейшего исследования, формировании базы данных, проводил статистическую обработку и анализ полученных результатов, формулировал выводы и основные положения, выносимые на защиту.

Положения, выносимые на защиту

1. Диагностика АВЗ в многопрофильном терапевтическом стационаре ассоциирована с вариабельностью клинических проявлений, частой их неспецифичностью и пересечением различных нозологических форм, что может быть связано с поливалентным характером воспаления. Это приводит к задержке диагностики и развитию осложнений, включая вторичный АА-амилоидоз.

2. Для определения активности АВЗ, особенно при малосимптомном и субклиническом течении, предпочтительным является совместное определение в крови SAA и «С»-РБ; в диапазоне референтных значений «С»-РБ исследование SAA позволяет обнаружить минимальные признаки воспаления.

3. Для учета клинических признаков, необходимых при планировании генетического исследования и трактовке его результатов, разработана модель машинного обучения. Эта модель дает возможность разграничивать варианты аутовоспаления и предполагать этиопатогенетическое значение выявленных генетических нарушений.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.27. Ревматология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей, конкретно – пунктам 1, 2, 3, 4, 5 паспорта Ревматология.

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация работы состоялась 02 июля 2026 года на заседании сотрудников кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского и Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева УКБ №3 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 2 оригинальных статьи в научных изданиях, индексируемых в наукометрической базе данных RSCI, 1 оригинальная статья в издании, индексируемом в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 5 иных публикации по результатам исследования, 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа написана на 189 страницах машинописного текста и включает введение, 3 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. В диссертации представлено 22 таблицы, 29 рисунков. Список литературы включает 259 источников, в том числе 21 отечественный и 238 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Основные представления об аутовоспалении и аутовоспалительных заболеваниях: современная классификация

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) представляют собой широкую группу в основном генетически детерминированных состояний, при которых в отсутствие инфекционного агента развиваются спонтанные эпизоды системного воспаления, в частности, с вовлечением серозных оболочек (перитонит, плеврит), кожи, суставов, мышц, глаз и других областей [10, 85, 135, 153, 181, 228, 231]. Концепция аутовоспаления была впервые сформулирована М. McDermott, D. Kastner и соавт. в работе 1999 года, которая определила мутации в гене *TNFRSF1A* как причину аутосомно-доминантного периодического синдрома, ассоциированного с рецептором ФНО (TRAPS) [135], ранее известного как семейная ирландская лихорадка. Дальнейшее сопоставление клинической картины TRAPS с ранее изученной в основном аутосомно-рецессивной семейной средиземноморской лихорадкой (ССЛ)/периодической болезнью (ПБ) [24, 44] позволило выделить новый класс заболеваний – аутовоспалительных [135], общим патогенетическим механизмом которых является генетически детерминированная дисрегуляция системы врожденного иммунитета с избыточной активацией клеточного (макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки) и гуморального (цитокины, интерфероны, медиаторы воспаления) звеньев [60, 85, 153, 159, 188, 219]. При этом не отмечается выраженного вовлечения адаптивного иммунитета – у пациентов отсутствуют высокие уровни аутоантител и аутореактивных Т- и/или В-лимфоцитов [52, 85, 153, 165, 233].

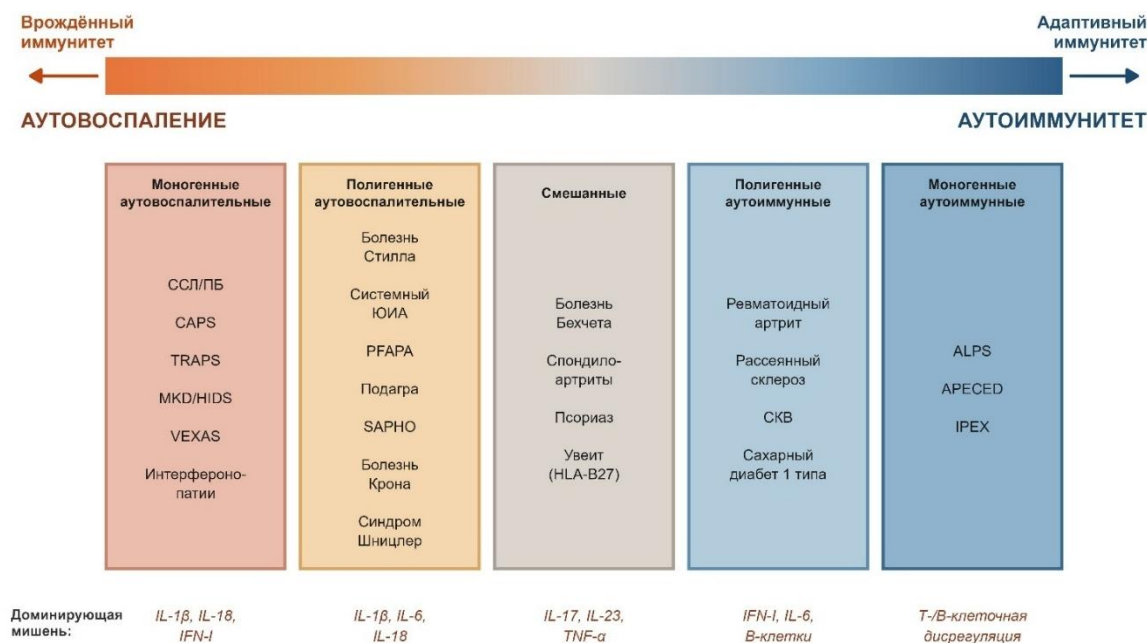
Классическими примерами АВЗ являются моногенные формы (м-АВЗ), которые можно рассматривать в рамках врожденных ошибок иммунитета (inborn errors of immunity, IEI) – ПБ, криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS), TRAPS и другие [85, 142, 143, 174, 181]. Воспаление может быть реализовано через различные механизмы: активацию инфламмасом в иммунных

клетках с выработкой ИЛ-1 β , дисрегуляцию интерферон-опосредованных сигналов и некоторые другие [141, 157, 168]. Однако среди них возможны клинически неопределенные фенотипы, что связано с вариативностью генотипов [69, 133, 146, 178, 203, 242], пересечением основных симптомов [8, 187], эпигенетическими влияниями [103, 168], соматическим мозаицизмом [140, 184, 194, 217] и другими факторами, включая воздействие окружающей среды [134, 206, 244]. Например, пирин-ассоциированное аутовоспаление с нейтрофильным дерматозом (РАAND) или пирин-ассоциированное аутовоспаление (РАAD, ПАВ) имеют отличные от ПБ проявления при обнаружении вариантов в гене *MEFV* [21, 27, 119, 178]. Мутации при РАAND связаны с нарушением связывания пирина с белком 14-3-3, а не со сборкой инфламмасом – при этом мутантные моноциты экспрессируют не только интерлейкин (ИЛ)-1 β , но и ИЛ-18 [27].

Учитывая роль наследуемых генетических нарушений в развитии АВЗ, дебют многих форм развивается в детском возрасте: по данным анализа 3 крупных регистров (Eurofever, JIR-когорты, AID-Net), включивших 7825 пациентов, дети составляли от 78,3 до 96,3% наблюдений, а медиана возраста дебюта составила 5,4-6,3 лет [59]. С другой стороны, постоянное расширение представлений об аутовоспалении позволило выделить м-АВЗ взрослого/старшего возраста, возникающие в том числе из-за мутаций в отдельных клетках – соматическая мутация гена *UBA1* описана как причина синдрома VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic), проявляющегося выраженным системным воспалением с мультиорганным вовлечением и гематологическими нарушениями (анемия, лимфопения, миелодиспластический синдром и др.) [4, 219].

Начиная с 2006 года, на основании общих клинико-генетических находок, а также в связи со схожестью патофизиологических механизмов и терапевтических стратегий было предложено распределение иммуновоспалительных заболеваний на группы в зависимости от преобладания активации врожденного или приобретенного иммунитета [165]. Таким образом, было сформулировано понятие «аутоиммунно-аутовоспалительного континуума» (Рисунок 1), описывающее спектр состояний с гетерогенными клиническими и лабораторными изменениями

на одном полюсе которого находятся м-АВЗ, а на другом моногенные аутоиммунные заболевания (аутоиммунный полиглангулярный синдром 1 типа и др.) [10, 51, 52, 165, 228]. Между ними расположены как полигенные аутовоспалительные/аутоиммунные состояния, так и смешанные варианты.



ССЛ/ПБ – семейная средиземноморская лихорадка/периодическая болезнь; CAPS – cryopyrin-associated periodic syndrome, криопирин-ассоциированные периодические синдромы; TRAPS – tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли альфа; MKD/HIDS – mevalonate kinase deficiency/hyperimmunoglobulinemia D syndrome, недостаточность мевалонаткиназы/синдром гипериммуноглобулинемии D; VEXAS – vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic syndrome, вакуоли, фермент E1, X-сцепленный аутовоспалительный соматический; PFAPA – periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis, периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит и аденит; SAPHO – synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis, синовит, акне, пустулез, гиперостоз, остит; СКВ – системная красная волчанка; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ALPS – autoimmune lymphoproliferative syndrome, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром; APECED – autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, аутоиммунная полиэндокринопатия-кандидоз-эктодермальная дистрофия; IPEX – immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome, X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии; IL – интерлейкин; IFN – интерфероны; TNF- α – tumor necrosis factor alpha, фактор некроза опухоли альфа. Адаптировано по [10, 143, 168, 232] с изменениями

Рисунок 1 – Спектр аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний

Полигенные формы АВЗ не имеют четкой связи с мутациями в конкретных генах, хотя у пациентов возможно выявление вариантов, ассоциированных с аутовоспалением [156, 191]. Сложные генотипические взаимодействия размывают

границы нозологий, усложняя фенотип пациента. Общими чертами таких АВЗ являются эпизодически возникающие приступы лихорадки, часто затяжные, поражение суставов (артриты, артралгии), кожи (уртикарные высыпания, «лососевидная» сыпь), лимфаденопатия и гепатоспленомегалия при исключении инфекционных и гематологических причин [42]. В группу включают болезнь Стилла (БС) и ее «педиатрический аналог» системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) [113, 229], SAPHO-синдром (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), подагру и другие [41, 51, 124, 137, 153, 165]. БС и сЮИА характеризуются гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18) во многом через активацию инфламмасом и запуск цитокиновых сетей [124]. Особого упоминания заслуживает синдром Шницлер (СШ), который некоторые авторы ранее считали вариантом криопиринопатий, связанным с соматическим мозаицизмом *NLRP3* [176] – несмотря на схожесть клинических проявлений CAPS и СШ в дальнейших работах не было найдено общих генетических нарушений при заболеваниях [32, 171, 175]. С другой стороны, у пациентов с СШ показано значение соматического мозаицизма в гене *MYD88* (В-клетки, замена лейцина на пролин в 265 положении), что приводит к усилению сигналов фактора NF- κ B и выработке ИЛ-1 β [214, 240]. Следует также отметить, что вовлечение NLRP3-инфламмасомы считают обязательным признаком подагры [137], однако в этом случае генетических нарушений в гене собственно *NLRP3* не находят: полигенность подагры скорее ассоциирована с транспортными каналами выведения мочевой кислоты, а не механизмами воспаления [131, 230, 235]. В клинической практике хорошо известны и случаи исключительно приобретенной формы подагры в связи с гиперкатаболизмом (множественная миелома) или низкой экскрецией мочевой кислоты (почечная недостаточность).

Примерно у 20-30% пациентов не удастся определить мутацию в генах АВЗ, которая является причиной аутовоспаления, при этом и фенотип не в полной мере укладывается в общепринятые критерии других иммуновоспалительных заболеваний. Для обозначения подобных состояний предложены термины

недифференцированного АВЗ (USAIDs, ндАВЗ) и синдрома недифференцированной рецидивирующей лихорадки (SURF) [71, 169, 189, 226, 251]. Диагностика данных заболеваний затруднена и подразумевает подходы с использованием углубленного генетического обследования, проведения функциональных тестов (например, оценка секреции ИЛ-1 β [188] и экспрессии интерферон-зависимых генов [49]) и терапевтических воздействий по принципу *ex juvantibus* с целью понимания механизма воспаления [189, 212, 225]. Подобный подход к терапии ранее нашел свое отражение даже в диагностических критериях некоторых АВЗ – например, при ПБ, где критерии Tel-HaShomer оценивают эффективность терапии колхицином еще до установления диагноза [195].

Смешанные АВЗ составляют отдельную клиническую группу, сочетая в себе признаки активации врожденного и адаптивного иммунитета. Концепция «МНС-I-опосредованных заболеваний» (МНС-I-opathies), предложенная десятилетие назад [164] получила подтверждение в последние годы – в их развитии важную роль играет Т-клеточный ответ (в основном CD8+), а вариативность аминопептидаз эндоплазматического ретикулума (*ERAP1*, *ERAP2*) формирует состав пептидов, представляемых молекулами HLA I класса (human leukocyte antigens, человеческие лейкоцитарные антигены) [111, 237]. Это модифицирует локальное и/или системное воспаление. Показана связь аллелей *HLA-A/B/C*, являющихся молекулами главного комплекса гистосовместимости I класса, с поражением глаз, кожи, суставов и т.д. в различных комбинациях [111]. Примером является анкилозирующий спондилит (АС) и его ассоциация с *HLA-B27*, у носителей которого риск заболевания выше [61, 145]. Также болезнь Бехчета ассоциирована с *HLA-B51*, а подавляющее влияние *ERAP1* определяет «бехчет-специфический» набор пептидов – иммунопептидом [241].

Дополнительным аргументом в пользу существования континуума являются результаты GWAS-исследований (genome-wide association study, полногеномный поиск ассоциаций), показавших связь как между различными МНС-I-опатиями [211], так и между некоторыми полигенными АВЗ, в частности ВЗК, и аутоиммунными заболеваниями [224]. По данным работы 2013 года до 10%

пациентов с ВЗК имеют также анкилозирующий спондилит, и наоборот, что можно объяснить общими вариантами в ИЛ-23-рецепторе, *STAT3* и p40-субъединице ИЛ-12/ИЛ-23 – это определяет ось ИЛ-23/ИЛ-17 как связующую между поливалентными АВЗ, МНС-I-патиями и аутоиммунными формами заболеваний [108, 126, 249]. GWAS при псориазе выявил локусы как в области МНС I класса (*HLA-C*, *ERAP1*), так и вне ее – в генах путей NF-κB (*REL*, *NFKB1A*, *TNFAIP3*), Th17/ИЛ-23 (*TRAF3IP2*, *IL23R*, *IL12B*) и генов интерферонового ответа (*IFIH1*, *IL28RA*), часть которых ассоциирована с АС, ВЗК, системной красной волчанкой и ревматоидным артритом [26, 116, 162]. Анализ генов, общих для нескольких аутоиммунных заболеваний и АС, подтвердил существование точек пересечения – *STAT4*, *TNFAIP3*, *PTPN22*, *IRF5*, *CD226* и *ERAP1/ERAP2*, – участвующих в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета [162].

Можно считать, что клинико-генетическая направленность современных классификаций позволяет разделить АВЗ на моногенные и полигенные формы. При этом сложные ассоциации воспалительных механизмов часто не удается обосновать сочетанием разных генетических нарушений, нередко в эти ассоциации вносят вклад преимущественно приобретенные факторы. Необходимо отметить, что генетические поломки в соматических клетках не наследуются и затрагивают лишь небольшую часть клеточного фонда организма, поэтому соматический мозаицизм не совсем подпадает под рубрику генетических нарушений и его, скорее, следует рассматривать как приобретенный механизм, наряду с дисметаболическими. Как правило, стандартное генетическое исследование (классическое полноэкзомное секвенирование, NGS с небольшим покрытием) не выявляет низкоуровневый соматический мозаицизм – для его диагностики необходима на порядок большая глубина покрытия гена (500-2000 прочтений на позицию) [96, 140, 167]. Это позволяет определить редкие аллели с частотой около 1-5%.

Одной из концепций, одновременно подтверждающих как важность полигенных форм АВЗ, так и несовершенство текущего бинарного взгляда является представление о genetically transitional disease (GTD) – генетически

переходном заболевании. Термин описывает состояния, при которых для реализации заболевания генетический вариант является необходимым, но не в полной мере достаточным условием. В случае GTD определяются генетические нарушения с низким или умеренным эффектом – в отличие от менделевских заболеваний, где генетические варианты обладают высокой пенетрантностью и экспрессивностью. При этом подчеркивается модифицирующее влияние генетического фона и факторов среды в реализации того или иного клинического портрета пациента. Примерами GTD являются *NOD2*-опосредованные заболевания (болезнь Крона, синдром Yao), некоторые случаи криопиринопатий и ПБ с низкопенетрантными мутациями и другие. Применение данной концепции, по мнению Q. Yao и соавт., может повлиять на персональную программу лечения пациентов с учетом индивидуальной реактивности организма [82, 128, 258].

Таким образом, определение полигенности заболевания не раскрывает весь спектр причин воспаления и не учитывает роль эпигенетических изменений, ненаследуемых факторов активации иммунитета, формирующихся под влиянием окружающей среды. С целью широкого охвата этих причин мы в настоящей работе предлагаем понятие «поливалентные АВЗ». В литературе ранее использован термин «мультифакториальные АВЗ» [156], однако он представляется менее удачным в русскоязычной транскрипции и концентрируется лишь на различиях в этиологии заболеваний. В связи с этим может быть оправдано также расширение понятия смешанных АВЗ – не только как указания на сочетание аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний, но и как обозначения всего спектра воспалительных механизмов с акцентом на их наследственную и приобретенную этиологию. Следует отметить, что понятие смешанности предполагает сочетание разных заболеваний, в то время как поливалентность характеризует множественность механизмов с общим патогенетическим исходом в рамках одного заболевания и представляет ценность при суждении об этиологии состояния, что важно учитывать при планировании диагностических и терапевтических воздействий у конкретного пациента.

Распространенность м-АВЗ как среди детей, так и среди взрослых трудно точно оценить – большинство из них классифицируют как орфанные заболевания (менее 1 случая на 10 000 населения). В настоящее время отмечают рост частоты диагностированных АВЗ в связи с расширением доступности методов молекулярно-генетического тестирования (МГТ) [186] и созданием специализированных национальных регистров [250]. ПБ, являясь самой частой моногенной формой АВЗ, может встречаться с частотой до 100-400 случаев на 100 000 населения в популяциях высокого риска (турки, армяне, арабы, сефардийские евреи) [55, 123, 186]. Так, в работе 2025 года Н. Satiş и соавт. показали, что ПБ в Турции выходит за рамки орфанного заболевания: распространенность по базе медицинских записей e-Pulse составила 139 случаев на 10 000 населения, а заболеваемость – 2,78 случая на 10 000 жителей [199]. Для немонотических заболеваний эпидемиологические данные разнятся: в мире описано менее 800 случаев синдрома Шницлер [175], тогда как подагра встречается у 1-6,8% населения в зависимости от изучаемой популяции [95]. Болезнь Стилла имеет распространенность 1-7 случаев на 100 000 населения, ЮИА – 3,8-400 случаев на 100 000 детей, среди которых доля сЮИА 10-20% [35, 198].

1.2 Этиология и патогенез аутовоспалительных заболеваний

Моногенные формы АВЗ чаще всего классифицируют по молекулярному механизму, который нарушается в результате структурной модификации белка из-за мутации – возникает усиление выполняемой им регуляторной/активационной функции или ее ослабление (gain-of-function и loss-of-function мутации соответственно). Подход, отражающий не столько нозологические границы АВЗ, сколько доминирующий патофизиологический процесс позволил выделить 5 основных молекулярных «эндотипов» м-АВЗ [143, 168, 232]:

- 1) Инфламмасомопатии – заболевания, связанные с нарушением регуляции цитоплазматических белковых комплексов (инфламмасом), которые в норме активируют каспазу-1 в ответ на обнаружение патоген-ассоциированных

или повреждение-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs, DAMPs соответственно). Сборка инфламмасом запускается сенсорным белком (например, представителем семейства NLR, AIM2-подобных рецепторов или пирином), который после распознавания лиганда олигомеризуется и затем через белок-адаптер ASC рекрутирует прокаспазу-1, запуская ее активацию [62, 141, 157]. Известно несколько типов инфламмасом, среди которых наиболее изученными являются NLRP3, NLRP1, NLRC4, AIM2 и пириновая инфламмасома [62, 157, 182]. Каспаза-1 расщепляет про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18 до соответствующих цитокинов, фермент также активирует газдермин D – после чего запускается процесс гибели клетки путем пироптоза [62, 67, 157]. Основными заболеваниями этой группы являются ПБ, CAPS, MKD/HIDS, PAPA (пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и акне) и другие.

2) Интерферонопатии – выделенная Y. Crow в 2011 году отдельная группа м-AB3 [91], характеризующаяся гиперпродукцией интерферонов I типа (ИФН- α/β) из-за накопления эндогенных нуклеиновых кислот (синдром Айкарди-Гутьер), постоянной активации сенсорных молекул (SAVI – STING-ассоциированная васкулопатия с началом в младенческом возрасте) или нарушения работы протеасом [90]. В результате происходит взаимодействие ИФН с рецепторами IFNAR1/2, запуск сигнальных каскадов через JAK1 и TYK2 киназы (фосфорилирование STAT1, STAT2), что приводит к усилению экспрессии ИФН-зависимых генов и воспалению [207].

3) Релопатии – заболевания, связанные с нарушением регуляции сигналов фактора NF- κ B, который в норме регулирует транскрипцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α), хемокинов и других молекул [40, 181]. Активация зависит от процесса убиквитинирования белков (их помечают для удаления), осуществляемого различными ферментами. Недостаток деубиквитираз (A20, OTULIN) приводит к замедлению снятия убиквитиновых меток и активации NF- κ B.

4) Состояния, связанные с нарушением фолдинга (конформационной сборки) белков – включают заболевания, вызванные накоплением внутри клетки

неправильно свернутых белков с последующей вторичной активацией инфламмасом, NF-κB и других факторов [83, 109, 170]. Представителем является TRAPS, при котором мутантный продукт гена *TNFRSF1A* задерживается в эндоплазматическом ретикулуме и олигомеризуется, вызывая внутриклеточный стресс. С другой стороны, к этой группе можно отнести протеасом-ассоциированные интерферопатии – PRAAS/CANDLE (протеасом-ассоциированный аутовоспалительный синдром/хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры), сопровождающиеся недостаточным разрушением клеточных белков, что приводит к внутриклеточному стрессу и выработке интерферонов I типа, а также ко вторичному вовлечению инфламماسом и NF-κB [201].

5) Дефицит эндогенных антагонистов цитокинов – к данной группе относят заболевания, реализация которых связана с недостаточной функцией регуляторов провоспалительных цитокинов: например, DIRA (дефицит антагониста рецептора ИЛ-1) и DITRA (дефицит антагониста рецептора ИЛ-36) [39, 149].

Патогенез АВЗ помимо первичного дефекта включает вовлечение обширных цитокиновых сетей, усиливающих общий воспалительный ответ – активация пириновой инфламмасы при ПБ и гиперпродукция ИЛ-1β индуцируют экспрессию ИЛ-6 и ФНО-α, а также приводят к высвобождению ИЛ-18 [52, 60, 143, 168]. Разделение на эндотипы имеет практическое значение, так как определяет выбор патогенетической терапии и позволяет применять одинаковые генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) к различным формам АВЗ с общим механизмом.

В отличие от м-АВЗ, поливалентные формы сопровождаются большим разнообразием задействованных механизмов реализации воспаления, что приводит к разнообразию клинических форм и, что важнее, характеризуется активацией различных пересекающихся цитокиновых эндотипов.

1.3 Критерии аутовоспалительных заболеваний, клинические особенности воспаления при аутовоспалительных заболеваниях

Основными проявлениями АВЗ являются приступы асептического воспаления с поражением многих органов и систем. Наиболее типичным считают сочетание лихорадки с болями в животе вследствие воспаления в брюшине, торакалгиями, чаще в рамках сухого плеврита, артралгиями вследствие синовита и различными поражениями кожи. Выраженность этих проявлений может существенно различаться от ярких тяжелых атак, имитирующих острую хирургическую патологию живота или рожистое воспаление в коже до едва ощущаемых абдоминалгий и минимальной экзематизации кожи или даже субклинического воспаления, выявляемого по увеличению маркеров острой фазы воспаления – СОЭ (скорость оседания эритроцитов), «С»-реактивного белка («С»-РБ), сывороточного амилоидного А-белка (SAA).

Примером максимальной выраженности клинических признаков АВЗ являются атаки ПБ, стереотипность которых с развитием острого асептического перитонита доброкачественного течения делают это заболевание клинически узнаваемым, его достаточно точная диагностика возможна по клиническим критериям Tel-HaShomer (Таблица 1), которые суммируют типичные проявления ПБ [89, 121, 195].

Таблица 1 – Критерии Tel-HaShomer для диагностики ПБ [195]

Большие критерии	Малые критерии
Повторяющиеся стереотипные эпизоды лихорадки, сопровождающейся перитонитом, синовитом или плевритом	Повторяющиеся эпизоды лихорадки
Амилоидоз АА-типа без предрасполагающих заболеваний	Рожеподобная эритема
Положительный эффект продолжительного лечения колхицином	Больные ПБ среди родственников первой степени родства
Определенный диагноз: 2 больших или 1 большой + 2 малых критерия. Вероятный диагноз: 1 большой + 1 малый критерии	

Слабой стороной набора включенных параметров считают их поздний «постамилоидный» акцент (большой критерий – наличие АА) и пропуск клинически менее ярких или стертых форм заболевания. Важно отметить, что само по себе развитие амилоидоза характерно не для всех АВЗ, а только для тех вариантов, которые сопровождаются избыточной продукцией белка-предшественника амилоида SAA. Амилоидоз не характерен для интерферонопатий и релопатий, но закономерен при инфламмасомопатиях. Гиперпродукцию ИЛ-1, которая является важной частью инфламмасомопатий, считают наиболее мощным стимулятором секреции SAA в печени [210]. Критикуют также критерий эффективности терапии колхицином, который вынуждает врача назначать препарат без достаточного обоснования диагноза. Однако, необходимо признать, что при относительной безопасности терапии такой подход эффективен именно у тех пациентов, у которых в развитие воспалительной атаки в первую очередь вовлечены нейтрофилы. Это связано с нарушением строения их цитоскелета, подавлением хемотаксиса, адгезии и фагоцитарной активности [158, 252]. Маркером выраженной активности нейтрофилов является нетоз (NETosis, neutrophilic extracellular traps, нейтрофильные внеклеточные ловушки) – тип клеточной гибели, заключающийся в запрограммированной смерти нейтрофила, момент которой означает выброс из разрушенной клетки агрессивной сети хроматина с сорбированными на ее поверхности гранулами нейтрофила [6, 204, 257]. Такая гибель нейтрофила позволяет справиться с патогенами, недоступными для эффективного фагоцитоза и ассоциирована с активностью инфламмасом [183, 221]. М. Богданова и соавт. исследовали уровни специфического маркера активности нейтрофилов – алармина калыгранулина С (S100A12), значения которого более 900 нг/мл четко коррелировали с воспалительной активностью ПБ, что дает основания рассматривать его в качестве маркера инфламмасомопатии [20].

Модификация критериев Tel-HaShomer, предложенная А. Livneh и соавт. [89] и широко применяемая в реальной клинической практике, устранила указанные недостатки, но сместила акцент с клинических эквивалентов инфламмасомопатии в сторону большей нозологической точности диагноза ПБ. В то же время

модификация А. Livneh и соавт., учитывающая смазанные абдоминалгии и артралгии, одновременно создала прецедент для пересечения с диагностическими критериями других родственных заболеваний, таких как TRAPS, при котором также часто возникают боли в животе, однако атаки доброкачественного перитонита не характерны, хотя и возможны [65, 115, 242]. Так или иначе, подобные атаки могут возникать лишь иногда – без стереотипных повторов, – и пациент не будет их узнавать в качестве проявления своего заболевания.

Другим примером инфламмасомопатии являются криопирин-ассоциированные синдромы, которые включают 3 клинических формы, связанные с мутациями гена *NLRP3* (ранее *CIAS1*): семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла-Уэллса (MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (CINCA/NOMID) [99, 174]. Эти варианты криопиринопатий закреплены в диагностических критериях CAPS, предложенных в 2017 году [99]. Тем не менее, среди указанных 3 форм только MWS отличается клинической узнаваемостью по триаде крапивница – нейросенсорная тугоухость – амилоидоз [173]. Если исходить из того, что амилоидоз является поздним осложнением, то можно также предположить криопиринопатию по симптомокомплексу крапивница и нейросенсорная тугоухость, важным признаком отношения которых к криопиринопатии является аутосомно-доминантный характер наследования этих проявлений в семье. В силу нетипичности симптомов принадлежность остальных форм к криопиринопатиям удалось установить лишь после внедрения в клиническую практику генетического исследования. Но даже в этом случае возможна некоторая гипердиагностика при наличии перекрестных воспалительных состояний с поражением кожи и суставов (ПБ, синдром Шницлер и другие). В настоящее время к трудностям диагностики добавилась также проблема соматического мозаицизма, при котором мутации в гене криопирин возникают лишь в отдельных популяциях неполовых клеток, носят ненаследуемый характер и предполагают проведение полноэкзомного секвенирования с высокой глубиной покрытия, недоступной в рутинных лабораториях [69, 184]. Атаки

распространенной, нередко жгучей крапивницы в сочетании с лихорадкой у пациентов с криопиринопатиями демонстрируют яркий фенотип инфламмасомопатии.

Диагностика еще одного м-AB3, TRAPS, по сугубо клиническим критериям, без применения генетического исследования практически невозможна [13, 92]. Вероятно, по этой причине до настоящего времени не разработано отдельных диагностических критериев для TRAPS [86, 92]. Для его диагностики используют классификационные критерии S. Federici и соавт., которые охватывают также ПБ, CAPS, MKD/HIDS [115]. Среди основных м-AB3 TRAPS характеризуется наибольшей задержкой в установлении диагноза – медиана времени до диагноза составляет 7-14 лет [92, 101, 242]. В настоящее время обсуждают поливалентный характер TRAPS, при котором инфламмасомопатия является лишь одним из компонентов воспалительных реакций [92, 125, 170, 239]. Несмотря на множественность воспалительных паттернов при TRAPS, представляется актуальной задачей выяснение вклада каждого из механизмов воспаления, что позволит выбрать оптимальный подход к лечению [92].

Среди поливалентных форм AB3 можно также выделить подагру, которая демонстрирует очевидное доминирование инфламмасомопатии в виде атак острого моноартрита – в таких случаях диагноз обычно не представляет трудностей в клинической практике [137, 154]. В качестве AB3 целесообразно рассматривать не столько моноуставную подагру, редкие приступы которой не представляют существенной угрозы здоровью, сколько рецидивирующую тофусную форму, протекающую с хроническим аутовоспалением с персистенцией инфламмасомопатии и риском АА [14, 138].

Важно отметить, что при АС, болезни Бехчета, псориатическом артрите и других МНС-I-опосредованных состояниях, ассоциированных с поражением кожи, суставов и слизистых, активация оси ИЛ-23/ИЛ-17 сочетается с продукцией ИЛ-1 β и нарушением функции нейтрофилов, с антиген-специфическим Т-клеточным ответом, зависящим от аллельного варианта HLA I класса и активности ERAP1/ERAP2 [29, 111, 116, 144, 148, 249]. Существование редких моногенных

фенокопий, в частности синдрома гаплонедостаточности A20 с бехчетоподобным фенотипом и дисрегуляцией NF-κB [11, 54, 159], подчеркивает наличие континуума между поливалентными МНС-I-патиями и моногенным аутовоспалением. Таким образом, можно предполагать, что поливалентность этой группы определяется не суммой отдельных генетических дефектов, а взаимодействием предрасполагающего генетического фона, локальных тканевых факторов и перекрестных цитокиновых сетей. Фоновые генетические влияния включают специфические аллели HLA I класса (*HLA-B27*, *HLA-B51*, *HLA-C06:02* и другие), а также переменные по активности гаплотипы аминопептидаз, которые определяют репертуар пептидов, представляемых CD8⁺-Т-клетками, изменяя течение заболевания [111, 205, 241]. К локальным факторам можно отнести энтезисы и межпозвоночные связки, которые представляют собой специфические иммунологические ниши, изначально содержащие резидентные CD4⁺- и CD8⁺-Т-клетки с потенциалом к продукции ИЛ-17 и ФНО-α, а также подвергающиеся постоянной механической нагрузке и микроповреждениям, создающим условия для активации инфламмосом и NF-κB [29, 93, 111, 144, 148, 163]. Цитокиновые сети формируются, как уже было сказано выше, различными провоспалительными молекулами [111, 148, 236] – их взаимное вовлечение, а не изолированная активация одной оси, определяет фенотипическую сложность и переменность (в итоге – поливалентность) МНС-I-опосредованных аутовоспалительных заболеваний.

1.4 Оценка активности аутовоспалительных заболеваний, подходы к выявлению субклинической активности

Большое фенотипическое разнообразие и генетическая неоднородность АВЗ делают актуальной задачу адекватной оценки активности заболевания, что особенно важно, учитывая сильное запаздывание диагностики АВЗ и, в связи с этим, высокий риск осложнений. Для немноногенных форм унифицированный подход к оценке активности аутовоспаления особенно сложен, ограничения также

связаны с недоступностью в большинстве регионов современных лабораторных методов [187]. J. Rech и соавт. показали, что среди 1043 пациентов из 52 стран среднее время диагностики АВЗ составило 3 года для детей и подростков и 14 лет для взрослых. В 271 случае (243 взрослых) пациенты сообщали об установлении неправильных предварительных диагнозов в качестве причины задержки, а 669 пациентов (542 взрослых) оценили знания об АВЗ у специалистов, которые их наблюдали, как недостаточные [187].

Среди разработанных для оценки активности АВЗ индексов и шкал интегральным для ПБ, CAPS, TRAPS и MKD/HIDS является индекс активности аутовоспалительных заболеваний (AIDAI) [254]. Индекс рассчитывается из суммы баллов, которые пациент учитывает на протяжении месяца по 12 бинарным пунктам, – при наличии симптома в течение дня в соответствующей графе указывается 1, при отсутствии – 0 (Таблица 2). Дополнительно оценивают потребность в приеме обезболивающих препаратов (без присвоения баллов).

Активное АВЗ определяется при значениях индекса ≥ 9 баллов – предложенный подход продемонстрировал высокие операционные характеристики (Se 89%, Sp 92%, Acc 90%, AUC 0,92), что позволило применять его в клинической практике, в том числе в качестве инструмента для оценки эффективности терапии [63, 253, 254]. Описано применение AIDAI и для других АВЗ [185].

Таблица 2 – Индекс активности аутовоспалительных заболеваний (AIDAI), переведено и адаптировано по [254]

Симптомы аутовоспалительного заболевания, возникшие в течение дня												
Дни	Темп.тела ≥38°C	Общие симптомы	Боль в животе	Тошнота/ рвота	Диарея	Головная боль	Боль в груди	Болезненные лимфоузлы	Артралгии или миалгии	Отечность суставов	Нарушения со стороны органа зрения	Кожная сыпь
Оценка симптома	0/1	0/1 Да/Нет	0/1 Да/Нет	0/1 Да/Нет	0/1 Да/Нет	0/1 Да/Нет	0/1 Да/Нет	0/1 Да/Нет	0/1 Да/Нет	0/1 Да/Нет	0/1 Да/Нет	0/1 Да/Нет
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
...												
31												

Общая оценка индекса AIDAI≥9 баллов позволяет разделить активных пациентов от неактивных (<9 баллов)

Примечание: темп. – температура

Отдельно для ПБ созданы балльные критерии тяжести, учитывающие клинико-демографические (возраст дебюта, частоту, локализацию и длительность приступов, наличие осложнений) и лабораторные (уровни воспалительных маркеров вне приступа) данные совместно с информацией о проводимой терапии (доза колхицина) – Pras [72], Mor [114], ISSF (International Severity Score for Familial Mediterranean Fever, Международный индекс тяжести ПБ) [98]. Определение достаточности терапии или констатация колхицинорезистентности являются важными задачами для достижения ремиссии и/или низкой активности заболевания в соответствии со стратегией «treat to target» (целенаправленное лечение), обсуждаемой в современных рекомендациях EULAR/PReS 2025 года [16, 18, 112].

Амилоидоз А-типа (вторичный, АА) остается одним из главных параметров, определяющих тяжесть течения м-АВЗ – это нашло свое отражение в шкалах тяжести ПБ, а также было частью оригинального описания синдрома Макла-Уэллса [173]. Среди этиологических факторов АА на современном этапе ведущую роль играют АВЗ, на долю которых приходится более 50% всех случаев развития осложнения [2].

Схожесть клинической картины и лабораторных изменений при АВЗ между собой и с другими иммуновоспалительными заболеваниями приводит к несвоевременной диагностике и развитию АА [1, 8, 59, 187]. При поливалентных вариантах также регистрируют АА с поражением почек [2], тяжелым осложнением БС является развитие синдрома активации макрофагов [42, 136], который нередко становится фактором ургентности состояния. Важным маркером риска этого осложнения является гиперферритинемия со снижением доли гликозилированного ферритина <20%.

Оценить хронические последствия АВЗ для пациента помимо регистрации и описания отдельных осложнений можно при помощи индекса повреждений при АВЗ (ADDI), суммирующего информацию о вовлечении основных систем организма: почек (протеинурия, АА, хроническая болезнь почек (ХБП)), опорно-двигательного аппарата (хронические артриты, деформации костей), нервной

системы и органов зрения и слуха, а также репродуктивной системы и других [147]. Индекс, как и AIDAI, валидирован для 4 основных м-AB3.

Во многих случаях оценка активности AB3 по клиническим признакам оказывается недостаточной для предотвращения осложнений, что является основанием для тщательного мониторингования у таких пациентов лабораторных данных о концентрациях белков острой фазы (БОФ). Субклиническое воспаление, длительно персистирующее у пациента, особенно в межприступный период, может привести к АА, раннему атеросклерозу и метаболическим осложнениям [70, 106, 110, 177, 216].

«С»-РБ и SAA присутствуют в крови здоровых людей в небольших концентрациях (1-5 мг/л), многократно возрастая в ответ на воспаление (в 10-1000 раз за 24 часа) [210, 222]. Хотя время полураспада SAA короче, чем у «С»-РБ [155, 210], длительное повышение его концентрации в крови является важной предпосылкой для формирования масс амилоида [177], в особенности при субклиническом воспалении, когда высокие уровни БОФ определяются в отсутствие клинических проявлений [70, 84, 208, 246, 247].

Несмотря на достаточную изученность SAA как маркера активности AB3 [31, 70, 208, 246], чаще используют более доступный «С»-РБ [220, 222], считая, что тесная корреляция (коэффициент корреляции 0,6-0,8) между белками как во время приступа болезни, так и в межприступный период [84, 208, 246, 247] делает нецелесообразным широкое применение SAA. С другой стороны, в ряде работ показана меньшая чувствительность «С»-РБ к субклиническому воспалению [84, 208].

В ретроспективной когорте G. Legger и соавт. (n=99, 381 анализ крови) у пациентов с различными AB3 коэффициент корреляции между «С»-РБ и SAA составил 0,755 ($p < 0,001$), а по значениям «С»-РБ ниже 5 мг/л можно предсказать уровни SAA ниже 4 мг/л с чувствительностью 85,4% и специфичностью 83,6% (прогностическая ценность положительного результата 61%, прогностическая ценность отрицательного результата 95%). При пороге «С»-РБ 0,45 мг/л чувствительность достигала 100% для определения концентрации SAA < 4 мг/л. В

то же время авторами показан независимый вклад в повышение уровня SAA приема преднизолона пациентом, что ограничивает в таких случаях взаимосвязь между концентрациями «С»-РБ и SAA [243]. Данные в целом соответствовали полученным К. Stankovic Stojanovic и соавт., которые оценили прогностическое значение высокочувствительного «С»-РБ для определения концентраций $SAA < 10$ мг/л в межприступный период на когорте из 218 пациентов ПБ (399 анализов крови). Общая согласованность измерений составила 84% (95% ДИ 82-86%), полученные значения «С»-РБ различались в зависимости от возраста: для детей пороговый уровень был менее 5 мг/л, для взрослых менее 8,75 мг/л [84]. В то же время имеется и альтернативное мнение – в исследовании Y. Berkun и соавт. у 34% пациентов с ПБ ($n=23$) уровень SAA был выше 6 мг/л, тогда как концентрация «С»-РБ оказывались ниже 0,5 мг/л [31]. Эти данные выглядят особенно интересными, учитывая амилоидогенный потенциал SAA и высокую частоту АА-амилоидоза у пациентов ПБ.

Дополнительным ограничением применения SAA может являться его секрета адипоцитами в условиях хронического воспаления, что приводит к повышению базального уровня у пациентов с ожирением [216]. А. Parentelli и соавт. на когорте из 92 взрослых пациентов с различными АВЗ (96 анализов крови, ПБ у 43%, ндАВЗ у 37%) показали, что порог концентрации 9 мг/л для SAA и «С»-РБ позволяет отличить начинающийся приступ заболевания от межприступного периода. Однако у пациентов с ожирением ($ИМТ \geq 30$ кг/м²) диагностическая чувствительность SAA снижалась до 60% при специфичности 87,5%, тогда как параметры эффективности «С»-РБ оставались стабильными. В исследовании также впервые продемонстрирована эффективность «С»-РБ в качестве маркера активности (чувствительность 82% (95% ДИ 52-97%) и специфичность 75% (95% ДИ 55-88%)) у пациентов ндАВЗ [87].

В качестве чувствительных маркеров воспаления обсуждают также сывороточные уровни кальций-связывающих белков группы S100 – кальгранулинов [20, 81, 87, 209]. В работе М. Богдановой и соавт. показано, что даже при достижении клинической ремиссии у части пациентов с ПБ отмечено

повышение кальгранулина С (S100A12), тогда как уровни «С»-РБ, фибриногена, СОЭ и лейкоцитов не выходили за референтные пределы [20]. Ранее были получены свидетельства высокой чувствительности для мониторинга активности CAPS еще одного S100 белка – кальпротектина (S100A8/A9) [172]. В 2023 году немецкие авторы оптимизировали методику определения сывороточного кальпротектина, показав его высокую диагностическую точность для выявления детей с сЮИА – при пороге концентрации 10 500 нг/мл чувствительность составила 84%, специфичность 94%, AUC 0,96 ($p < 0,001$) [28]. Хотя есть и противоположные данные, свидетельствующие о недостаточной разделяющей способности S100A8/A9 для отличия приступного и межприступного периода АВЗ, особенно при ндАВЗ [87]. Это может быть связано с тем, что поливалентные формы могут не вовлекать в воспаление клетки, являющиеся источниками кальгранулинов (клетки миелоидного ряда), что ограничивает универсальность маркера [87, 209].

Полное подавление воспалительной активности, включая субклиническую, необходимо для снижения риска развития и прогрессирования АА-амилоидоза [177]. В 2024 году М. Вектас и соавт. на когорте из 174 пациентов с АА (78,7% с ПБ) показали, что несмотря на проводимое лечение, снижение концентрации «С»-РБ и уменьшение выраженности протеинурии, амилоидоз спрессиоровал у 38,5% пациентов. Почти в половине случаев (48,5%) нарастание уровня креатинина привело к развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН). При этом у пациентов с ПБ и АА смертность (15,3%) возрастала по мере увеличения массы амилоида [64].

Оптимальные значения SAA для предотвращения развития амилоидоза не установлены – в качестве пороговых обсуждают концентрации 4-10 мг/л [84, 243, 246]. В связи с этим следует добиваться максимального лабораторного контроля АВЗ по доступным маркерам, в частности по уровню широко распространенного в практике «С»-РБ. Выбор порога БОФ при мониторинговании активности аутовоспаления представляется важной задачей, зависящей от множества факторов, включая проводимую терапию, сопутствующую коморбидную патологию и ожирение.

1.5 Молекулярно-генетическая диагностика, современные критерии и генотип-фенотипические ассоциации при аутовоспалительных заболеваниях

Поскольку основой АВЗ являются нарушения в системе врожденного иммунитета, который работает на основе генетически закрепленных реакций, диагноз АВЗ, как правило, сильно затруднен без генетической верификации. Основным методом МГТ при подозрении на м-АВЗ до 2005-2008 года [130], а в ряде стран и позднее, оставалось секвенирование по Сэнгеру, позволявшее уточнить варианты в участках генов, которые чаще всего содержат изменения при заболевании – 10 экзон для *MEFV* [248], 3 экзон для *NLRP3* [69], 2-4 экзоны для *TNFRSF1A* [92, 135]. Однако поиск отдельных мутаций в «горячих точках» единичных генов АВЗ не дает полной информации о заболевании, пропуская менее частые варианты и другие изменения, способные повлиять на фенотип конкретного пациента [151, 179, 180]. Неспецифичность симптомов воспалительных атак при АВЗ может привести к ошибочному исследованию гена, который вызывает иное заболевание, чем имеется у пациента – это становится причиной задержки диагностики.

Ранняя диагностика м-АВЗ и необходимость скрининга и отбора пациентов для дальнейшего МГТ продиктована частым развитием осложнений без адекватного лечения. Для решения этой задачи в 2008 году итальянскими авторами разработана шкала Gaslini, которая по симптомам и анамнезу ребенка (боль в животе и в грудной клетке, семейный анамнез АВЗ, диарея, возраст дебюта и афтозный стоматит) позволяет оценить вероятность наличия мутаций в одном из генов м-АВЗ (*MVK*, *TNFRSF1A*, *MEFV*) [100]. В дальнейшем М.М. Костик и соавт. на ее основе описали алгоритм, определяющий как показания к МГТ, так и очередность анализа генов [7]. Однако исходно шкала предложена для педиатрической популяции, охватывает типичные фенотипы м-АВЗ и сосредоточена на точечной генетической диагностике, тогда как основные трудности вызывают более сложные формы аутовоспаления.

Секвенирование следующего поколения (NGS) стало новым этапом в МГТ, который позволил массово исследовать панели генов при подозрении на различные м-AB3 [130, 151]. В недавней работе D. Karaer и соавт. применили NGS для секвенирования 19 генов, включая весь ген *MEFV*, у 320 пациентов с клинически установленным диагнозом ПБ и выполненным секвенированием по Сэнгеру для поиска частых мутаций *MEFV* – в результате были определены 54 (17%) ранее пропущенных варианта этого гена, а для 45 пациентов получены данные об олигогенном носительстве мутаций в других генах AB3 [180]. Эффективность NGS остается недостаточно высокой и зависит от количества исследуемых генов. A. Le Goueff и соавт. показали по результатам обследования 2620 пациентов с подозрением на AB3, что использование панелей от 10 до 502 генов позволило установить окончательный диагноз в 15-23% случаев [127]. Похожие данные были получены немецкими авторами – среди 125 детей анализ 13 генов AB3 позволил подтвердить диагноз только у 16%, расширение панели до 542 генов – в 20,8%, а дальнейшее расширение до полного экзона не дало прироста [227]. В отечественной работе М. Бекетовой и соавт. продемонстрирована эффективность применения NGS в 38% – 103 из 115 пациентов были протестированы на панели из 65 генов [17]. Большинство авторов сходятся во мнении, что необходимо расширение применяемых панелей с последующей проверкой результата с помощью Сэнгер-секвенирования [17, 151].

Применение полноэкзомных и полногеномных МГТ при AB3 ограничено стоимостью анализа, но методы демонстрируют свою эффективность в случае отрицательных результатов предыдущих МГТ. Так, в работе F. Price-Kuehne и соавт. полногеномное секвенирование было несколько лучше таргетных панелей генов AB3 для верификации диагноза при отсутствии формальной статистической значимости (19,5% против 14,9%, $p>0,05$), определив дополнительно несколько новых генотип-фенотипических ассоциаций [76]. Диагностическая эффективность исследования всего генома также выше при сравнении с полноэкзомным секвенированием – около 3-8% для различных групп пациентов [129, 256].

Оценка клинических проявлений болезни перед МГТ или после получения его результатов остается важным условием нозологической диагностики. Интересны данные, что предварительное консультирование пациента с подозрением на АВЗ экспертом в референтном центре позволяет увеличить пользу последующего таргетного NGS [193]. В случаях несоответствия критериям какого-либо АВЗ возможна классификация состояния как ндАВЗ, что у части пациентов позволяет своевременно начать терапию и избежать развития осложнений [107, 169, 212]. Это важно для ранней диагностики заболевания, когда фенотип сформировался не полностью или найденный генетический дефект не объясняет клинические проявления [71, 118, 251], а также в случаях дебюта во взрослом возрасте с вероятным соматическим компонентом (мутации в отдельных клетках) [140, 218].

На современном этапе для классификации генетических вариантов по патогенности применяются критерии ACMG/AMP, согласно которым выделяют: патогенные варианты (ПВ), скорее патогенные варианты (СПВ), варианты неясного/неизвестного значения (ВНЗ), скорее доброкачественные варианты (СДВ) и доброкачественные варианты (ДВ) [223].

Данные о генах, которые ассоциированы с развитием АВЗ, собраны и систематизированы в рамках веб-реестра/базы данных Infevers [179, 213] – при характеристике варианта учитываются его параметры по ACMG/AMP, сообщения о нем в опубликованных работах, а также информация, передаваемая специалистами напрямую в реестр. Обновление информации и валидация данных о варианте происходят в режиме непрерывной экспертной оценки: новые варианты направляются исследователями, после чего их рассматривают кураторы Infevers и группа экспертов из Международной исследовательской группы по системным аутовоспалительным заболеваниям (INSAID), которая с 2018 года применяет стандартизированный протокол классификации [179]. На первом этапе оценивают популяционную частоту аллели по базам данных gnomAD [238], ExAC [43], низкая частота аллели повышает вероятность ее патогенности. Далее проводят анализ полученной последовательности в сравнении со стандартной из компьютерных баз

данных, оценивают предсказанное влияние варианта на структуру конечного белка-продукта гена. Наконец, анализируют данные функциональных тестов, определяют сегрегацию варианта в семье, после чего экспертный консенсус утверждает один из 5 классов патогенности. В отношении вариантов/полиморфизмов со спорной значимостью или неоднозначной интерпретацией сохраняют статус ВНЗ (например, *MEFV* p.E148Q, *NLRP3* p.V198M), который в дальнейшем может быть пересмотрен. В подобных случаях обсуждают низкую пенетрантность генетического изменения, а также влияние дополнительных генетических и средовых факторов [94, 168, 244]. С 2020 года в Infevers добавлены сведения из таких баз данных, как ClinVar [77] и ClinGen [68], что позволяет интегрировать клинические данные для лучшего практического использования.

Клиническая интерпретация выявленных генетических вариантов, в частности в гене *MEFV*, может не соответствовать классическим представлениям о течении заболевания или типе его наследования. Это показано, например, у пациентов с аутосомно-доминантной ПБ (варианты M694del, T577N, H478Y) [205–211], с необычными проявлениями PAAND [27, 119], при PAAD без нейтрофильного дерматоза [30, 117, 166] или с TRAPS-подобным фенотипом [50], а также при других формах [178]. Типичные приступы перитонита, плеврита и лихорадки могут возникать и при наличии вариантов, определяемых в популяции с высокой частотой – от 1% до 23,9% по gnomAD и в различных этнических группах [139]. Подобные варианты по критериям имеют неясное клиническое значение или статус доброкачественного генетического изменения. При формально низкой пенетрантности они могут не только быть ассоциированы с фенотипом ПБ, но и модифицировать течение заболевания в составе комплексных генотипов, особенно в cis-положении (2 и более аллели на одной хромосоме) [56, 79, 202] – R202Q [74], E148Q [104, 105], P369S [75].

На основе накопленных данных Е. Ben-Chetrit и I. Touitou сформулировали практические рекомендации: у пациента с симптомами АВЗ диагноз ПБ возможен при наличии как минимум двух биаллельных патогенных/скорее патогенных

мутаций. Если все варианты располагаются на одной хромосоме, а вторая аллель не изменена, то пациента следует считать гетерозиготным носителем – в таком случае диагноз формулируется как ПБ-подобное заболевание по аналогии с РААД. Предложенный подход разграничивает м-АВЗ и поливалентное аутовоспаление с носительством варианта в гене *MEFV*. Авторы подчеркивают, что генетическая диагностика не заменяет клиническую оценку, а в некоторых случаях обосновано пробное применение колхицина (*ex juvantibus*) [56].

Важным вопросом при планировании МГТ у пациентов в случаях типичного фенотипа при отрицательном результате секвенирования по Сэнгеру и/или после анализа NGS могут являться изменения в соматических клетках, возникшие в течение жизни – соматический мозаицизм. Среди м-АВЗ подобные наблюдения чаще всего описаны при CAPS – тканевые варианты *NLRP3* приводят к фенотипу заболевания. В крупной работе 2025 года из 17 пациентов с *NLRP3*-мозаицизмом 16 имели различные фенотипы CAPS, поздний дебют заболевания отмечен в 6 случаях. Спектр клинических проявлений и ответ на терапию анти-ИЛ-1 препаратами в когорте с мозаицизмом был сопоставим с таковым у имеющих наследственный дефект гена [184]. Такой вариант АВЗ, как VEXAS-синдром, связывают с соматическими мутациями в X-хромосоме стволовых гемопоэтических клеток, что приводит к тяжелому АВЗ с развитием опасного агранулоцитоза вследствие синдрома активации макрофагов и высоким риском клонального перерождения в гемобластоз. Подобные наблюдения способствуют формированию новой логики МГТ-диагностики: отрицательный результат не исключает АВЗ – при «подтверждающем фенотипе» специалисту важно решить ряд методологических вопросов, касающихся выбора биоматериала для исследования, глубины секвенирования и поиска соматического мозаицизма.

Таким образом, современные классификационные критерии Eurofever/PRINTO для основных м-АВЗ (ПБ, CAPS, TRAPS, MKD/HIDS), которые были представлены в 2019 году, предполагают обязательное определение генетического варианта в генах АВЗ (ПВ/СПВ/ВНЗ) в различном статусе носительства [65]. Доброкачественные и скорее доброкачественные варианты не

учитываются при оценке генотипа. Сводная информация по параметрам, входящим в критерии представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Состав критериев 2019 для диагностики основных м-AB3

ПБ генотип*		CAPS генотип**	
Подтверждающий	Неподтверждающий	Подтверждающий	Неподтверждающий
+ ≥1 критериев	+ ≥2 критериев	+ ≥1 критериев	+ ≥2 критериев
▪ Длительность эпизода 1-3 дня ▪ Артрит ▪ Боль в груди ▪ Боль в животе		▪ Уртикарная сыпь ▪ Покраснение глаз (конъюнктивит, эписклерит, увеит) ▪ Нейросенсорная тугоухость	
	TRAPS генотип**		
	Неподтверждающий	Подтверждающий	
	+ ≥2 критериев	+ ≥1 критериев	
	▪ Длительность эпизода ≥7 дней ▪ Миалгия ▪ Мигрирующая сыпь ▪ Периорбитальный отек ▪ Родственники с TRAPS		

Примечание: * – для ПБ подтверждающий генотип *MEFV* определяется при наличии 2 патогенных/скорее патогенных мутаций в гомо- или компаунд-гетерозиготном состоянии, неподтверждающий при наличии 1 патогенного/скорее патогенного варианта/варианта неясного значения отдельно или в сочетании с вариантом неясного значения; ** – для CAPS и TRAPS подтверждающий генотип определяется при наличии 1 и более патогенной/скорее патогенной мутации в гетерозиготном состоянии, неподтверждающий при наличии варианта неясного значения

Чувствительность критериев для 4 м-AB3 составила 94-100%, специфичность 95-100%, а общая точность 98-100%. Их применение у пациентов с ПБ и неподтверждающим генотипом *MEFV* и сравнение с пациентами PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis, периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит и аденит), носителями вариантов в гене *MEFV*, привело к гипердиагностике из-за умеренной специфичности (71,9%), высокой чувствительности (96,8%) и пересечения симптомов AB3 – 28,1% пациентов с PFAPA были реклассифицированы в ПБ [255]. Авторы подчеркивают важность осторожного использования критериев в популяциях с высокой частотой носительства *MEFV*-вариантов. Еще одним существенным ограничением является невозможность их применения у части пациентов с ДВ/СДВ и типичной клинической картиной м-AB3, что указывает на несовершенство предложенной

классификации генетических вариантов и применяемых диагностических подходов.

Мутации, которые подходят для классификации генотипа как подтверждающего по Eurofever/PRINTO-2019, чаще всего локализованы в 10 экзоне гена *MEFV* – M694V, M680I, V726A и R761H. В случаях гомозиготного носительства таких вариантов, особенно M694V, течение заболевания отличается большей тяжестью – как среди детей, так и у взрослых пациентов [80, 102, 120, 196]. В 1999 году было показано, что АА развился у 20,7% гомозиготных по M694V пациентов против 4,9% компаунд-гетерозиготных, относительный риск для носительства M694V составил 1,41 ($p=0,02$) [190]. Дальнейшие работы подтвердили эту позицию – при M694V/M694V статусе пациента определялось увеличение риска и частоты амилоидоза [33, 37, 132, 259].

С другой стороны, генетические варианты за пределами 10 экзона *MEFV* также могут проявлять свою патогенность. Например, вариант A744S, для которого база Infervers определяет статус доброкачественного, в работе S. Yildirim и соавт. был единственной редкой мутацией, при которой отмечалось развитие амилоидоза – анализ включал данные 2765 детей с ПБ. Носители варианта K695R, который определяют как ВНЗ с обычно более мягким фенотипом, имели наибольшую частоту (20%) поражения почек без амилоидоза [259].

В случае TRAPS установлена связь между вставкой в структуру белка измененной аминокислоты и тяжестью заболевания: варианты, приводящие к замене цистеина (Cys) на аминокислоту без атома серы, связаны с более тяжелым фенотипом и высоким риском амилоидоза, тогда как низкопенетрантный вариант R121Q (p.Arg121Gln, R92Q) характерен для атипичных и легких форм [92, 242]. Хотя и для подобных ассоциаций в литературе присутствуют обратные примеры – Е.С. Федоров и соавт. описали пациентку с тяжелым фенотипом с затяжной лихорадкой, мигрирующей сыпью на лице и теле и отсутствием эффекта базисных противовоспалительных препаратов [12]. Для CAPS установлены ассоциации некоторых миссенс-мутаций *NLRP3* (T348M, F573S) с тяжелым фенотипом CINCA/NOMID [192], а варианты с низкой способностью к активации

инфламмасомы (например, V198M) ассоциированы с более легкой формой – FCAS [69]. Эти закономерности подтверждают, что для м-АВЗ связи между генотипом и фенотипом, хотя и не являются абсолютными, имеют значимое прогностическое значение для оценки течения заболевания и риска осложнений. При этом само генетическое нарушение можно интерпретировать по-разному в зависимости от клинических особенностей АВЗ.

1.6 Возможности применения нейросетевых технологий и методов машинного обучения в диагностике аутовоспалительных заболеваний

Использование нейросетевых методов и способов машинного обучения (МО) при АВЗ изучено меньше по сравнению с более распространенными аутоиммунными ревматическими заболеваниями. В основном это обусловлено редкостью моногенных форм, гетерогенностью поливалентных состояний, различиями в полноте данных международных регистров, а также методологическими ограничениями в диагностике и терапии между специализированными центрами. Между тем, возможность таких методов эффективно участвовать в поддержке принятия диагностического решения врачом и стратификации риска осложнений представляется обоснованной. С их помощью возможно выполнение задач по поиску оптимального объема МГТ, они могут быть полезны в интерпретации больших NGS-данных, а также для индивидуализации стратегии терапии и при оценке прогноза заболевания [36, 45, 46, 47, 48, 97].

Так, было показано, что алгоритмы глубокого обучения (методами DeepVariant, Clairvoyante, DeepSEA, DANN, Xrare и др.) повышают точность классификации генетических вариантов, помогают в фильтрации редких вариантов, а также облегчают интеграцию результатов генетического тестирования в электронные медицинские записи [46].

В своей работе M. Alay предложил состоящую из 7 уровней систему классификации миссенс-вариантов гена *MEFV* на основе интеграции компьютерных инструментов, которые работают по принципу ансамблевых (части

алгоритма дополняют и улучшают друг друга) методов машинного обучения. При использовании 42 таких алгоритмов было проанализировано 12 017 вариантов *MEFV*, выявленных у пациентов, включая 6034 миссенс-замены. После валидации на известных по патогенности мутациях модель применили к 5507 вариантам неопределенного значения – доля вариантов, которые удалось отнести к более определенным классам «патогенный»/«вероятно патогенный» или «доброкачественный»/«вероятно доброкачественный», выросла с 6,9% до 29,4 %. Лучшую точность показала модель градиентного бустинга (усиления), XGBoost, при этом другие алгоритмы практически не уступали по характеристикам [34]. А. Ozturk и соавт. показали, что и модель логистической регрессии, и модель машинного глубокого обучения достигли высокого показателя AUC 0,79 в предсказании колхицинорезистентности у взрослых пациентов с ПБ [161].

Применительно к АВЗ важны работы, которые демонстрируют практическую пользу МО для прогнозирования осложнений. Так, в ретроспективном исследовании 615 пациентов с ПБ В. Aktas и соавт. сравнили модели логистической регрессии, «случайного леса» (random forest) и «градиентного бустинга» (XGBoost) для предсказания развития АА-амилоидоза: лучшие показатели на тестовой выборке (AUC 0,784) продемонстрировала модель random forest, при этом наибольший вклад в риск вносили длительность заболевания, гомозиготность по M694V, сопутствующие заболевания, родственный брак родителей, частые инфекции и рожеподобная эритема, что согласуется с ранее описанными факторами риска. Анализ важности признаков методом SHAP в этой работе показал, что сочетание генетических и клинических параметров (M694V-гомозиготность, миалгии, рожеподобная эритема, длительность болезни, артрит) формирует основное «ядро» предикторов амилоидоза, иллюстрируя типичную для МО возможность выявлять сложные нелинейные связи между признаками – в исследовании удалось построить индивидуальный риск-профиль пациента [38]. Совокупность данных описанных исследований подтверждает, что оптимальной нишей современных моделей при АВЗ является поддержка врача на этапах интерпретации NGS-результатов, отбора

пациентов для расширенного генетического тестирования и раннего выявления случаев с высоким риском осложнений (АА-амилоидоза, синдром активации макрофагов).

Одним из перспективных направлений применения методов машинного обучения в области АВЗ является обобщение данных пациентов без известной конечной цели, используя методы k-средних, иерархическую кластеризацию и другие подходы [23, 48, 78]. Они позволяют выявлять «скрытые» подгруппы и потенциальные новые эндотипы или генотип-фенотипические кластеры.

Внедрение современных методов МО в клиническую практику у пациентов с АВЗ может помочь в определении прогноза заболевания и оценке риска осложнений, при этом дополнительный вклад моделей возможен в понимание генотип-фенотипических ассоциаций и механизмов воспаления у каждого конкретного пациента.

Проведенный анализ данных показывает, что значительное расширение представлений о молекулярных особенностях аутовоспаления на современном этапе изменило подходы к клинической интерпретации АВЗ – даже в клинически ясной ситуации и при однозначных результатах обследования следует предполагать принципиальную гетерогенность воспаления. В этой связи уточнение клинико-генетических ассоциаций у пациентов с АВЗ имеет важное прикладное значение: оно позволяет лучше понять патогенетическую основу и эндотип болезни, а также выявить факторы более тяжелого течения. Внедрение алгоритмов МО в практику, основываясь на массивах данных экспертных центров и национальных регистров АВЗ, является перспективным направлением, которое может способствовать повышению точности и своевременности диагностики.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Проведено одноцентровое двунаправленное (с ретроспективной и проспективной частью) когортное (n=403) наблюдательное исследование. В основную группу исследования (n=234) включали пациентов взрослого и детского (n=7) возраста с установленным на основании действующих критериев диагнозом АВЗ, которые проходили амбулаторное или стационарное обследование в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) за период с осени 2023 по декабрь 2025 года. Дополнительно проанализированы данные исторической когорты пациентов с установленным по клиническим критериям диагнозом ПБ (n=169), которые наблюдались в Клинике им. Е.М. Тареева с 2000 по 2005 год – выбор связан с недостаточно широким распространением МГТ в клинической практике на тот период.

Аутовоспалительными заболеваниями считали все моногенные формы (ПБ, CAPS, TRAPS, синдром гаплонедостаточности A20), подтвержденные молекулярно-генетическим методом или соответствующие диагностическим критериям (для ПБ). Также учитывали остальные заболевания, относящиеся к АВЗ по современным консенсусным представлениям. м-АВЗ могли сочетаться друг с другом, но чаще наблюдали комбинации м-АВЗ с другими воспалительными заболеваниями, при этом наличие мутаций в генах м-АВЗ было важным аргументом в пользу аутовоспалительного характера состояния. В основной когорте МГТ было выполнено у 204 из 234 пациентов. В 30 случаях генетическое тестирование не было проведено, однако по клиническим критериям было диагностировано заболевание, аутовоспалительный характер которого или присутствие в его патогенезе существенного аутовоспалительного компонента в настоящее время не вызывает сомнений: болезнь Стилла у 15, в том числе в сочетании с псориазом (у 1) и подагрой (у 1); подагра у 5, в том числе у 1 в

сочетании с псориатической артропатией; у 3 выявлен синдром SAPHO, у 1 – синдром Шницлер; у 3 диагностирован анкилозирующий спондилит, в том числе у 2 в сочетании с псориазом, дополнительным критерием АВЗ у всех 3 было выявление экспрессии HLA-B27; 3 пациента с определенными клиническими критериями ПБ отказались от МГТ. Важным аргументом в пользу активного аутовоспаления у этих 30 пациентов была также персистирующая острофазовая воспалительная активность по уровню «С»-РБ, развитие у части из них АА-амилоидоза (у 5).

Диагноз м-АВЗ устанавливали в соответствии с диагностическими критериями и с учетом классификационных критериев – для ПБ основывались на критериях Tel-HaShomer в различных модификациях [89, 121, 195], для CAPS по критериям 2017 года (предложены J. Kuemmerle-Deschner [99]), для 3 основных м-АВЗ в когорте (ПБ, CAPS, TRAPS) также использовали критерии Eurofever-2015 [115] и Eurofever/PRINTO-2019 [65]. Диагноз моногенного семейного аутовоспалительного Бехчет-подобного синдрома/синдрома гаплонедостаточности A20 устанавливали по сочетанию клинических проявлений с наличием варианта в гене *TNFAIP3*. Пирин-ассоциированное воспаление определяли при несоответствии генотипа и клинических проявлений диагнозу ПБ, а также при наличии варианта в гене *MEFV* в сочетании с персистирующей острофазовой активностью лабораторно и клинически, при этом поражение кожи в течение заболевания могло отсутствовать. Диагнозы полигенных форм АВЗ устанавливали: для подагры по критериям ACR/EULAR 2015 года [22], для болезни Стилла по критериям M. Yamaguchi [197] и/или B. Fautrel [200], для системного ювенильного идиопатического артрита по клиническим проявлениям и критериям [150], для синдрома Шницлер по Страсбургским критериям 2012 года [215], для синдрома SAPHO по диагностическим критериям C. Benhamou [57] и критериям M. Kahn [152], для псориатического артрита согласно критериям CASPAR [66]. Диагноз ВЗК был установлен пациентам по клиническим проявлениям и по результатам эндоскопического и гистологического исследования органов ЖКТ. Диагнозы смешанных форм АВЗ устанавливали: для анкилозирующего спондилита

согласно критериям ASAS 2009 года [234], для болезни Бехчета по Международным критериям ICBD [88].

Гангренозную пиодермию и псориаз устанавливали на основании типичных клинических проявлений и по результатам осмотра специалиста-дерматолога. Недифференцированное АВЗ устанавливали у пациентов с клинически и/или лабораторно подтвержденным аутовоспалением в случае несоответствия другим формам АВЗ и при отсутствии четких генетических предпосылок для заболевания.

Всем пациентам, у которых при анализе клинических данных подозревали текущее онкологическое заболевание, проводилось их исключение по результатам дополнительного обследования и консультации профильных специалистов.

Условием включения в исследование было наличие установленного диагноза, относящегося к АВЗ, а также подписанное пациентом или законным представителем/опекуном информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включали пациентов в случае отказа пациента или его законного представителя/опекуна от участия в исследовании, а также в случае редких приступов подагрического артрита. Пациента исключали из исследования после отзыва ранее подписанного информированного согласия.

При включении пациента в исследование проводилось подробное изучение предшествующей медицинской истории, в том числе данные о семейном анамнезе АВЗ, возрасте дебюта, проявлениях в дебюте и в течение заболевания, об осложнениях, о времени установления клинического диагноза, о времени и объеме выполненного МГТ, о выполненных лабораторных и инструментальных исследованиях. У пациентов с ПБ, получавших колхицин, оценивали частоту колхицинорезистентности, которую определяли как сохранение приступов заболевания в течение 6-12 месяцев и/или повышенного уровня «С»-РБ >5 мг/л в межприступный период не менее чем в четырех анализах, несмотря на прием колхицина в дозе 1-2 мг/сут в зависимости от переносимости. В качестве исхода отдельно выделяли наличие амилоидоза типа А, диагноз которого устанавливали на основании биопсии с гистологической верификацией (окраска конго-красным, двойное лучепреломление в поляризованном свете). Тип АА подтверждали при

реакции со щелочным гуанидином и иммуногистохимически при обязательном исключении моноклональной гаммапатии.

Для 63 пациентов основной когорты выполнено одномоментное сравнительное исследование концентраций высокочувствительного «С»-РБ (вч-«С»-РБ) и SAA в сыворотке крови в зависимости от клинической активности АВЗ в течение 3 месяцев до забора крови по индексам, разработанным на основе рекомендаций Eurofever 2015 [115], Eurofever/PRINTO 2019 [65] и опросника AIDAI [254] (применена русскоязычная версия в авторском переводе, обработка данных пациентов ретроспективно исследователем). В индексах учитывали такие симптомы, как лихорадка, субфебрилитет, боль в животе и/или груди, миалгии, артралгии, артриты, сыпь, тошнота и рвота, диарея, вовлечение органов слуха и/или зрения. Дополнительно учитывалось количество атак/приступов заболевания и длительность проявлений – до 3 суток, 3-7 суток и более 7 суток. Были разработаны индекс активности АВЗ (иА-АВЗ), индекс серозита (иС), суставно-мышечный индекс (СМи) и индекс затяжного течения (иЗТ). Методика расчета индексов представлена далее в тексте на Рисунке 13. Концентрации обоих белков также были определены у 21 здорового добровольца, которые вошли в контрольную группу. Лабораторный анализ после стандартной подготовки биообразцов был проведен на базе сертифицированной Межклинической биохимической лаборатории Сеченовского Университета. До исследования образцы хранились при температуре -70°C , повторная заморозка после размораживания не проводилась. Для определения сывороточной концентрации высокочувствительного «С»-РБ (вч-«С»-РБ, далее «С»-РБ) был использован анализатор Beckman Coulter AU-5800 и иммунотурбидиметрический метод – предел определения 0,1 мг/л. Для определения сывороточной концентрации SAA был использован анализатор Biochrom Anthos 2020 и иммуноферментный анализ (ELISA) – предел определения 0,01 мг/л в группе здоровых добровольцев и 0,1 мг/л среди обследованных пациентов основной когорты (применены различные разведения образцов). Для измерения уровня SAA использован экспериментальный набор реактивов Hycult Biotech (номер в каталоге HM2100).

2.2 Формирование клинических групп исследования

Разнообразие клинических проявлений и их значительное пересечение между формами АВЗ с одной стороны, и возможность выявления сходных генетических нарушений при разных клинических состояниях с другой, определило необходимость разделения пациентов на клинические группы сравнения. При этом исходили из того, что клиническая диагностика таких АВЗ как ПБ и вариант криопиринопатии, известный как синдром Макла-Уэллса, возможна по клиническим проявлениям в случае типичного течения. С другой стороны, диагностика остальных АВЗ часто затруднительна и предполагает дифференцированный подход к симптомам, включая случаи диагнозов-исключений, а также может потребовать генетической верификации. Считали также, что установления диагноза подагры, как правило, не вызывает затруднений при наличии типичных атак моноартрита у пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты в крови – на постоянную активность механизмов аутовоспаления в таких случаях указывает хроническое персистирующее течение заболевания.

На этом основании выделяли подгруппу клинически типичной инфламмасомопатии (далее Группа 1), объединяющей пациентов с типичным течением ПБ, синдромом Макла-Уэллса или подагрой. У этих пациентов отмечали повышение уровней «С»-РБ в крови в период диагностики и по данным анамнеза совместно с рецидивами:

- 1) стереотипных серозитов с признаками раздражения брюшины и/или плевры в сочетании с лихорадкой в течение 1-3 дней (абдоминальная/торакальная форма) и/или
- 2) повторяющихся и узнаваемых эпизодов острого моноартрита коленного/тазобедренного/голеностопного сустава (в отсутствие инфекционного агента и связи с предшествующей инфекцией ЖКТ или мочеполовой системы) или
- 3) аутосомно-доминантно наследуемой уртикарной сыпи (крапивницы) в сочетании прогрессирующей нейросенсорной тугоухостью или наличием этих проявлений в семье,

4) а также при возникновении типичных приступов острого подагрического артрита с повышенным уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови и без изменения содержания серологических маркеров активации адаптивного иммунитета (ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антинуклеарного фактора (АНФ)) – в случаях хронического персистирующего течения с частыми рецидивами.

Данные критерии описывают типичные варианты абдоминально-лихорадочной, торакально-лихорадочной, суставно-лихорадочной ПБ. В триаде синдрома Макла-Уэллса не учитывали осложнение заболевания амилоидозом, так как диагностику криопиринопатии на этапе до развития этого осложнения считали более предпочтительной диагностической задачей. При этом обращали внимание на аутосомно-доминантный тип наследования крапивницы и тугоухости, что давало достаточные основания для предположения о синдроме Макла-Уэллса даже в такой усеченной клинической манифестации. Отметим, что другие варианты криопиринопатий – холодовая крапивница и синдром NOMID-CINCA трудны для клинической диагностики из-за неспецифичности проявлений. Пациентов с подагрой с редкими приступами раз в 3-6 и более месяцев без персистирующей острофазовой активности не включали в группу исследования. Пациенты с таким течением подагры в силу ее эпизодичности, по-видимому, не попадают в круг подозрения о хроническом аутовоспалительном заболевании, в связи с чем в меньшей степени подвержены риску амилоидоза и других осложнений. Обычно в таких случаях нет необходимости применять сложные программы дифференциального диагноза.

К клинически неопределенным фенотипам АВЗ (далее Группа 2) были отнесены пациенты, не подпадающие под критерии Группы 1. У таких пациентов выявляли артралгии, миалгии, головные боли, различные кожные высыпания в сочетании с затяжными эпизодами лихорадки или субфебрилитетом, вовлечением верхних дыхательных путей и повышением маркеров воспаления в момент обострения и/или в межприступный период. У этих пациентов также выявляли неспецифические боли в животе и груди без признаков перитонита, сухого

плеврита. Формально пациенты соответствовали критериям АВЗ (в основном полигенных/смешанных по консенсусным представлениям), однако нередко не достигали уровня определенного диагноза для конкретной нозологической формы, и врачи на предварительном этапе по преимуществу придерживались выжидательной тактики ведения.

Критерии предложенного разделения отражали в первичной медицинской документации, при разделении на группы не принимали во внимание заключительный диагноз и результаты МГТ, такой подход обеспечивал принцип клинической узнаваемости АВЗ на этапе первичной диагностики. В результате применения вышеописанного подхода основная когорта исследования была разделена на две подгруппы – к Группе 1 были отнесены 146 пациентов, к Группе 2 – 88 пациентов.

2.3 Этические аспекты исследования

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол №24-23, 07.12.2023). Все пациенты и/или их опекуны, а также здоровые добровольцы предоставили добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнялось в соответствии с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964г., с последующими дополнениями, включая версию 2000г.) и отраженных в ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» и действующих нормативных требованиях. Пациенты исторической когорты ранее подписывали информированное согласие в рамках исследований, проводившихся в Клинике им. Е.М. Тареева.

2.4 Данные о выполненных молекулярно-генетических исследованиях

МГТ выполнялось среди пациентов основной группы в различном объеме: 1 ген частично при секвенировании по Сэнгеру; 1 целевой ген полностью при секвенировании по Сэнгеру; панельное секвенирование таргетных генов, ассоциированных с АВЗ, в том числе: малая панель на 5 генов АВЗ, панель на 65 генов АВЗ, панель на 117 генов АВЗ, также секвенирование полного экзома и полногеномное секвенирование. Референсная последовательность генома человека – hg38. Транскрипт, использованный для *MEFV* – NM_000243.3, для *NLRP3* – NM_001243133.2, для *TNFRSF1A* – NM_001065.4. Результаты генетических заключений были повторно проанализированы автором с использованием актуальных данных Infervers, ClinVar и gnomAD v4.1.1 – доступ от 01.02.2026.

Состав панели на 5 генов, ассоциированных с развитием АВЗ: *MEFV*, *MVK*, *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *TNFRSF11A*.

Состав панели на 65 генов, ассоциированных с развитием АВЗ: *ACP5*, *ADA2*, *AP1S3*, *CIQA*, *CIQB*, *CIQC*, *C1R*, *C1S*, *C2*, *C3*, *CARD14*, *CDC42*, *COPA*, *CYBB*, *DNASE1*, *DNASE1L3*, *DNASE2*, *ELANE*, *F12*, *IFIH1*, *IL10*, *IL10RA*, *IL10RB*, *IL1RN*, *IL36RN*, *KRAS*, *LACC1*, *LPIN2*, *MEFV*, *MVK*, *NCSTN*, *NLRC4*, *NLRP1*, *NLRP12*, *NLRP3*, *NOD2*, *OTULIN*, *PLCG2*, *POMP*, *PSMA3*, *PSMA5*, *PSMB10*, *PSMB4*, *PSMB8*, *PSMB9*, *PSTPIP1*, *PTPN11*, *RAG1*, *RAG2*, *RBCK1*, *RIPK1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *SAMD9L*, *SAMHD1*, *SERPING1*, *SLC29A3*, *STING1*, *TNFAIP3*, *TNFRSF11A*, *TNFRSF1A*, *TREX1*, *TRNT1*, *UNC13D*, *WDR1*.

Состав панели на 117 генов, ассоциированных с развитием АВЗ: *AP3D1*, *C2*, *C3*, *CD27*, *CDC42*, *CARD14*, *ADAM17*, *CYBB*, *CD3D*, *CIQA*, *AP1S3*, *CASP10*, *AP3B1*, *DNASE1L3*, *CD3E*, *COPA*, *DNASE2*, *ACP5*, *CIQB*, *C1R*, *IKBKB*, *EZH2*, *IFNGR2*, *GATA4*, *DNASE1*, *RIG1*, *ELANE*, *HBB*, *GATA2*, *ITK* NM_005546.4, *EGFR*, *IFNGR1*, *IFIH1*, *IL23R*, *LACC1*, *IL10RA*, *IL1RN*, *CIQC*, *PLCG2*, *ISG15*, *C1S*, *IL10*, *IL18BP*, *KRAS*, *IL10RB*, *MVK*, *ADAR*, *NLRP1*, *BLOC1S6*, *IL12B*, *IL36RN*, *DOCK8*, *IL21*, *LYST*, *PSMB10*, *TNFRSF11A*, *TTC7A*, *NLRP3*, *RIPK1*, *PSMA3*, *SLC7A7*, *STAT3*, *PRF1*, *SH2D1A*, *STXBP2*, *SLC2A9*, *RAG2*, *NLRC4*, *POMP*, *SLC22A5*, *PSMA5*, *OTULIN*,

NCSTN, RBCK1, PCSK9, UNC13D, STING1, SLC29A3, STX11, XIAP, TREX1, MEFV, TNFAIP3, PSTPIP1, RNASEH2A, SAMD9L, RNASEH2C, RNASEH2B, SERPING1, NOD2, TADA2A, RAG1, RAB27A, PSMB4, PSMB8, LPIN2, TNFRSF1A, SAMHD1, NLRP12, SH3BP2, PSMB9, ADA2, TRNT1, WDR1, ALPK1, CEBPE, ELF4, IKBKG, LYN, NLRP7, PSMG2, RELA, TRAP1, UBA1.

Среди пациентов исторической когорты частичное (поиск частых вариантов) секвенирование по Сэнгеру гена *MEFV* выполнено лишь у 69 пациентов, так как в прошлые годы диагноз ПБ устанавливали исключительно по клиническим критериям и проведение генетического исследования не считалось обязательным.

Заключения по результатам МГТ были получены пациентами в нескольких центрах, специализирующихся на генетических исследованиях: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова" (МГНЦ), Городской медико-генетический центр ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Центр Генетики и Репродуктивной Медицины «Генетико» (ЦГРМ «Генетико»), «Генотек», «Ферст Генетикс».

2.5 Статистическая обработка результатов

Статистический анализ данных осуществляли с использованием лицензионных пакетов статистических программ STATISTICA версия 10.0, SPSS Statistics версия 26.0, Jamovi версия 2.7.17 с модулем R, в программной среде R версии 4.5.2 с использованием пакетов *survminer*, *tidyverse*, *xgboost*, *SHAPforxgboost*, *pROC*. Часть статистического анализа (анализ выживаемости, графическое представление данных, построение модели машинного обучения) выполнена с использованием кода в R, сгенерированного при помощи модели Claude 4.5 Opus (Anthropic, США) и проверенного автором. Часть полученных результатов была независимо верифицирована при помощи SPSS Statistics версия 26.0 и Jamovi версия 2.7.17. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные, принимая во внимание

несоответствие большинства параметров нормальному распределению, представлены медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1-Q3), качественные – в виде частот (процентов). Для парного сравнения количественных переменных, учитывая распределение отличное от нормального для большинства переменных использовали критерий Манна-Уитни. Сравнение качественных переменных выполнялось с помощью точного критерия Фишера (также в варианте Монте-Карло) и критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Для таблиц сопряженности 2x2 рассчитывали отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) методом Вулфа. В связи с преимущественно описательно-разведочным характером исследования поправка на множественные сравнения не выполнялась в большинстве случаев. Для оценки линейного тренда бинарных показателей использовали тест Кохрена-Армитаджа. При количестве групп более 2 применяли аналог однофакторного дисперсионного анализа – критерий Краскела-Уоллиса с апостериорным сравнением по Манну-Уитни и поправкой Холма. Данные о времени до события оценивали с помощью метода Каплана-Майера. Значимость различий в подгруппах при построении кривых Каплана-Майера была проверена при помощи лог-рангового теста. Отношение рисков (HR) рассчитывали с использованием однофакторной и многофакторной регрессионной модели по методу пропорциональных рисков Кокса. Диагностическую значимость исследованных критериев и шкал оценивали по показателям чувствительности (Se), специфичности (Sp), общей точности (Acc), прогностической ценности положительного результата (PPV), прогностической ценности отрицательного результата (NPV), отношению правдоподобия положительного (LR+, ОтП(+)) и отрицательного (LR-, ОтП(-)) результата, по согласованности с окончательным диагнозом (κ). 95% доверительные интервалы для операционных характеристик рассчитаны по методу Уилсона, для непрерывных показателей по методу Вальда. Статистически значимыми считали результаты тестов при значении $p < 0,05$.

В качестве обобщения проведенного клинического анализа была построена модель машинного обучения, главной задачей которой на выходе являлась классификация преобладающего патогенетического типа аутовоспаления на

инфламмасомпатию или отличные от нее поливалентные механизмы. Это давало возможность уточнять выбор программы генетического обследования, также модель рассматривали как инструмент для интерпретации результатов МГТ. С этой целью для построения модели использовались данные проведенного генетического исследования. К инфламмасомпатиям относили АВЗ, установленные по клиническим критериям ПБ и CAPS, при обнаружении мутаций в 10 экзоне гена *MEFV* и в гене *NLRP3*, а также при их сочетании. В остальных случаях механизмы аутовоспаления у пациентов считали поливалентными, включая пациентов без выполненного МГТ.

Деление по механизму не совпадало с клиническим делением на Группы 1 и 2: среди Группы 1 часть пациентов отнесена к поливалентному АВЗ (сочетание с другими заболеваниями из континуума), а среди Группы 2 – к инфламмасомпатии (соответствующий генотип *MEFV* и клинические критерии), что отражает независимость двух классификаций. Возможное смещение результатов предсказаний модели из-за частичного пересечения признаков для выделения Группы 1 с критериями ПБ и CAPS, использованными для уточнения механизма АВЗ, было минимизировано добавлением генетических данных.

В классификационную модель включены 16 клинико-демографических предикторов, которые были определены по результатам сравнения Группы 1 и Группы 2 на предыдущем этапе исследования. Такое количество учитываемых признаков по наименьшей группе поливалентного АВЗ ($n=81$, $81/16=5,06$) соответствовало рекомендованному для регрессионных моделей порогу 5 событий (пациентов выборки) на предиктор (EPV, events per variable). Методика построения модели учитывала малое количество наблюдений (выборка до 500 пациентов) и возможный риск переобучения со смещением результатов в сторону одного из прогнозов.

Модель построена с применением алгоритма экстремального градиентного усиления (бустинга) XGBoost (eXtreme Gradient Boosting) версия 1.7.5. В его основе лежит постепенное обучение схем-классификаторов (деревьев решений), которые делают свой прогноз, исходя из выбранных признаков – процесс происходит

последовательно и с учетом предыдущих ошибок. Алгоритм выбран в связи с его способностью моделировать нелинейные взаимодействия между предикторами и устойчивостью к дисбалансу классов (функция `scale_pos_weight` внутри обучающей выборки, $81/153=0,529$ для финальной модели).

Количество последовательно обученных деревьев решений составило 250. Низкая скорость обучения (0,05) обеспечивала снижение риска ложных связей в данных. Доля случайно отбираемых для построения каждого дерева наблюдений и признаков равнялась 80%, что снизило возможность схожести (коррелированности) отдельных частей модели. Для воспроизводимости результатов при каждом новом запуске модели было зафиксировано начальное состояние генератора псевдослучайных чисел при помощи функции `set.seed` – без него итоговые результаты подвержены искажениям из-за случайности построений внутри алгоритма. Пропущенные значения бинарных признаков заменяли на 0, для непрерывных (возраст дебюта) пропусков не было. Модель оценивали методом повторной стратифицированной кросс-валидации (5 частей выборки/фолдов $\times$ 10 повторов): на каждом повторе выборка случайным образом делилась на 5 равных частей с сохранением соотношения классов, после чего модель последовательно обучалась на 4 частях и тестировалась на 5-й, формируя индивидуальные out-of-fold (OOF) предсказания для каждого пациента. Итоговая вероятность инфламмасомопатии для каждого пациента получена усреднением 10 OOF-предсказаний (по числу повторов), полученных от моделей, которые не анализировали этого пациента на этапе обучения – для формирования итоговой версии суммарно обучено 50 моделей. Калибровку прогнозируемых вероятностей проводили при помощи изотонической регрессии по OOF-предсказаниям. Оптимальный порог предсказанной вероятности определяли максимизацией индекса Юдена по ROC-кривой OOF-предсказаний. Качество модели оценивали по площади под ROC-кривой (AUC, AUROC), Se, Sp, PPV, NPV, LR+, LR-, по гармоническому среднему (F1) и оценке Бриера, 95% доверительные интервалы оценивали методом Уилсона. Оценку калибровки проводили по смещению и наклону калибровочной кривой. Калибровочная модель оценивалась на исходной

совокупности OOF-предсказаний, что следует рассматривать в качестве внутренней, а не внешней независимой оценки. Устойчивость AUC модели оценивали при помощи бутстреп-валидации (2000 повторений), в качестве основного приведен 95% доверительный интервал, рассчитанный методом DeLong. Для отдельной оценки вклада каждого предиктора использовали игровой метод SHAP (SHapley Additive exPlanations) на основе значений Шепли в варианте TreeSHAP [160]. Для получения индивидуальной вероятности инфламмасомопатии и классификации пациента применялась стратегия обучения модели на оставшихся после исключения наблюдений (leave-one-out, LOO) с графическим представлением данных.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Проблема диагностики аутовоспалительных заболеваний в многопрофильном терапевтическом стационаре

Анализ объединенной когорты исследования (n=234) без разделения на группы сравнения 1 и 2 позволил изучить семантический профиль предварительных диагнозов пациентов с АВЗ для оценки масштаба проблемы диагностики АВЗ в многопрофильном терапевтическом стационаре.

Диагноз аутовоспалительного заболевания уже при первичном обследовании предполагали только у 21,8% (n=51) пациентов, что, однако следует признать достаточно высоким уровнем для диагностики таких редких заболеваний, как аутовоспалительные.

У остальных 78,2% (n=183) пациентов на первых этапах установление диагноза столкнулось со значительными трудностями, врачи предполагали иные заболевания. При этом диагностических концепций в подавляющем большинстве наблюдений могло быть несколько – от 1 до 6. У 148 из 183 пациентов установлению заключительного диагноза АВЗ предшествовало 1-2 предварительных (Рисунок 2), обычно распределенных в рамках единого семантического поля: например, перитонита – сначала аппендицит, затем острый холецистит.

В то же время в немногочисленной подгруппе пациентов с многократной сменой диагноза чаще наблюдали изменение семантического поля, например, от лихорадки к концепции лимфопролиферативного заболевания, а затем к группе абдоминалгии. Так, у одного пациента первично предполагали хронический боррелиоз, затем язвенный колит, саркоидоз и, наконец, направили в федеральное учреждение с диагнозом лихорадки неясного генеза (ЛНГ). У другого пациента от ЛНГ перешли к концепции системной красной волчанки, затем дерматомиозита, лимфопролиферативного заболевания и, в конечном итоге, предположили диагноз

TRAPS. Многократная смена диагностических концепций, скорее, иллюстрирует устойчивую неуверенность врачей в предложенном диагностическом суждении.

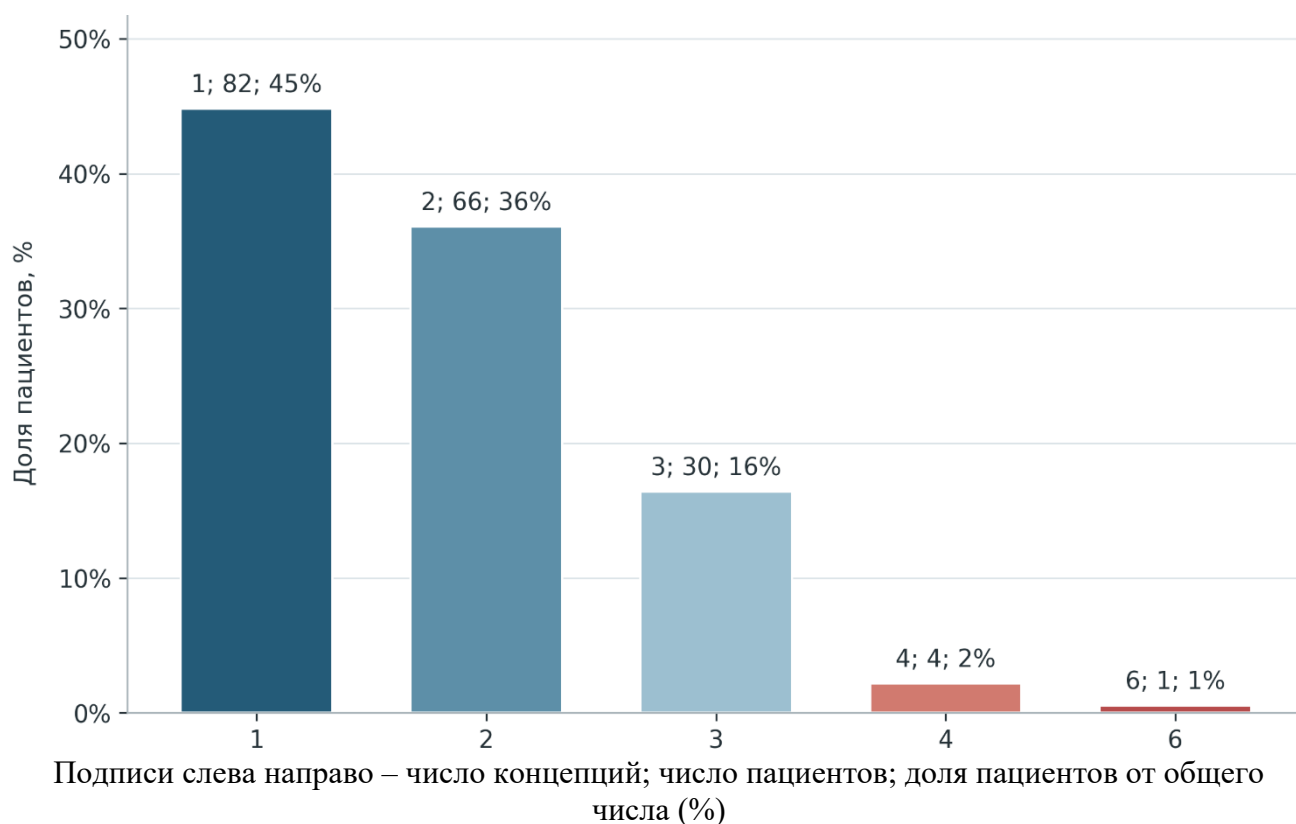
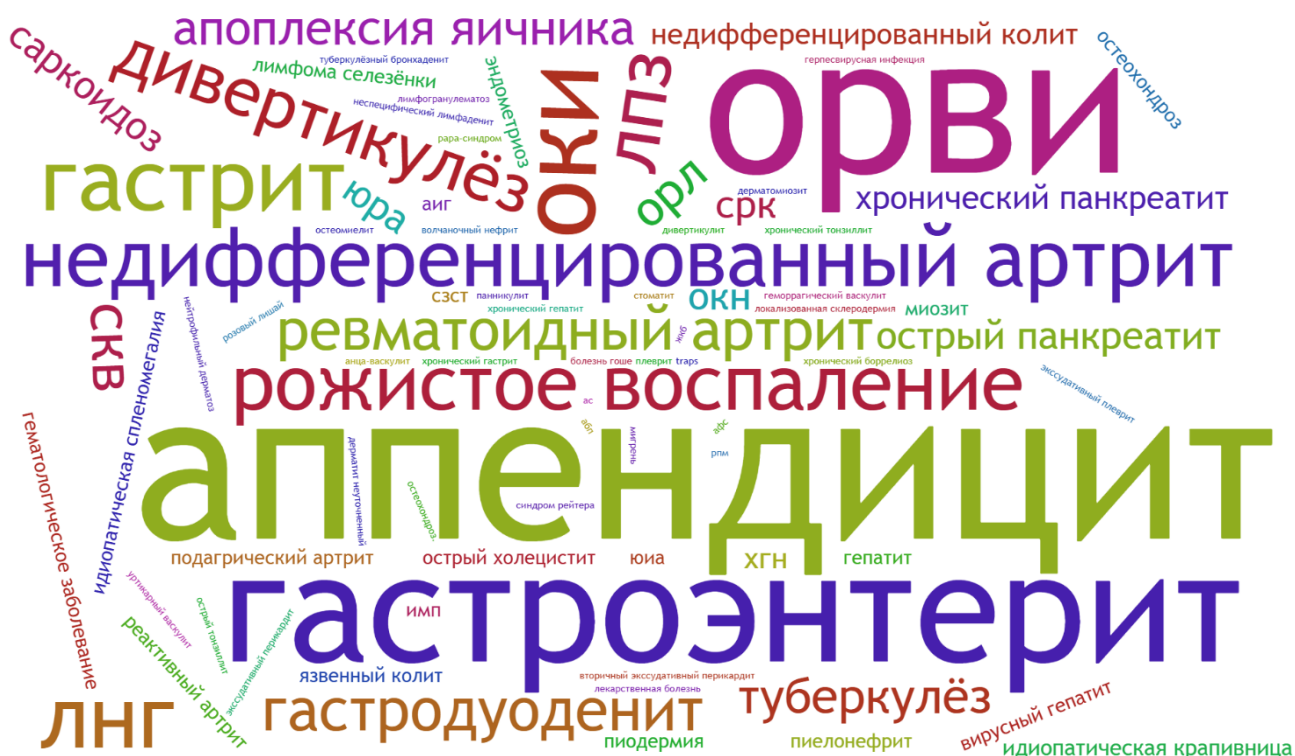


Рисунок 2 – Количество предварительных диагностических концепций на этапах обследования пациентов с АВЗ

Доминирующим семантическим полем были предварительные диагнозы, ассоциированные с болью в животе, среди которых абсолютным лидером было предположение об аппендиците ($n=68$, Рисунок 3), что, вероятно, отражает преобладание в когорте абдоминальной формы ПБ. Абдоминалгию трактовали также как гастроэнтерит, гастрит и/или гастродуоденит ($n=43$), хронический или острый панкреатит ($n=18$), острую кишечную инфекцию ($n=11$) и синдром раздраженного кишечника ($n=4$). Особым негативным последствием предварительной концепции в этом диагностическом поле является более высокая частота (у 56, 30,6%, $p<0,001$) неоправданных хирургических вмешательств по сравнению с подгруппой лиц, которым диагноз АВЗ был поставлен уже на этапе первичного обследования (у 3, 5,9%).



АБП – алкогольная болезнь печени (n=1); АИГ – аутоиммунный гепатит (n=2); АНЦА – васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (n=1); АС – анкилозирующий спондилит (n=1); АФС – антифосфолипидный синдром (n=1); ЖКБ – желчнокаменная болезнь (n=1); ИМП – инфекция мочевыводящих путей (n=2); ЛПЗ – лимфопролиферативное заболевание (n=8); ЛНГ – лихорадка неясного генеза (n=9); ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция (n=20); ОКИ – острая кишечная инфекция (n=11); ОКН – острая кишечная непроходимость (n=4); ОРЛ – острая ревматическая лихорадка (n=5); РПМ – ревматическая полимиалгия (n=1); СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани (n=1); СКВ – системная красная волчанка (n=1); СРК – синдром раздраженного кишечника (n=4); ХГН – хронический гломерулонефрит (n=3); ЮИА – ювенильный идиопатический артрит (n=2); ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит (n=5); РАРА – Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne, гнойный артрит, гангренозная пиодермия и акне (n=1); TRAPS – Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, периодический синдром, ассоциированный с мутацией рецептора фактора некроза опухоли; (n=1); аппендицит (n=68); апоплексия яичника (n=5); болезнь Гоше (n=1); вирусный гепатит (n=2); волчаночный нефрит (n=1); вторичный экссудативный перикардит (n=1); гастроэнтерит (n=21); гастрит (n=9); гастродуоденит (n=11); гематологическое заболевание (n=2); гепатит (n=2); геморрагический васкулит (n=1); герпесвирусная инфекция (n=1); дерматомиозит (n=1); дивертикулез (n=7); дивертикулит (n=1); дерматит неуточненный (n=1); идиопатическая крапивница (n=3); идиопатическая спленомегалия (n=2); лимфома селезенки (n=2); лекарственная болезнь (n=1); лимфогранулематоз (n=1); локализованная склеродермия (n=1); мигрень (n=1); миозит (n=2); недифференцированный артрит (n=11); недифференцированный колит (n=3); нейтрофильный дерматоз (n=1); неспецифический лимфаденит (n=1); острый панкреатит (n=4); острый холецистит (n=9); острый тонзиллит (n=1); остеохондроз (n=3); остеомиелит (n=1); пиелонефрит (n=2); пиодермия (n=2); подагрический артрит (n=2); панникулит (n=1); плеврит (n=1); ревматоидный артрит (n=6); реактивный артрит (n=2); рожистое воспаление (n=8); розовый лишай (n=1); саркоидоз (n=4); стоматит (n=1); синдром Рейтера (n=1); туберкулез (n=5); туберкулезный бронхаденит (n=1); хронический панкреатит (n=14); хронический гепатит (n=1); хронический тонзиллит (n=1); хронический боррелиоз (n=1); хронический гастрит (n=1); уртикарный васкулит (n=1); экссудативный перикардит (n=1); экссудативный плеврит (n=1); эндометриоз (n=2); язвенный колит (n=2)

Рисунок 3 – Структура предварительных диагнозов среди 183 пациентов с АВЗ.
Более крупный и жирный шрифт отражает большую частоту упоминания
диагноза в медицинской документации

Вторым по частоте семантическим полем оказалась лихорадка ($n=74$), которую интерпретировали в качестве ОРВИ ($n=20$), острой кишечной инфекции ($n=11$), лихорадки неясного генеза ($n=9$), рожистого воспаления ($n=8$), острой ревматической лихорадки ($n=5$), саркоидоза ($n=4$), туберкулеза ($n=6$), острого тонзиллита ($n=2$), пиелонефрита ($n=2$) или неуточненного гематологического заболевания ($n=2$), плеврита ($n=2$), перикардита ($n=2$), остеомиелита ($n=1$). Можно выделить также семантические поля артрита ($n=38$) и более минорных полей кожного поражения, торакалгии, гепатолиенального синдрома, нефропатии, нагноений. Все эти семантические поля пересекаются: например, острая кишечная инфекция одновременно входит и в поле лихорадки, и абдоминалгии. В рамках поля лихорадки целесообразно отдельно выделять предположения об инфекциях, связь предварительного диагноза с которыми удлиняет путь к окончательному диагнозу. В этом случае, помимо необходимости многочисленных исследований, диагностический поиск сопровождается многократными попытками антибиотикотерапии, которые в силу краткости воспалительной атаки в рамках АВЗ (часто продолжительностью 1-3 дня) могут создавать ложное впечатление эффективности применяемых препаратов.

Ложная диагностическая концепция на предварительном этапе была одной из причин задержки в установлении диагноза АВЗ до 10 (2,8;24) лет от начала заболевания, тогда как у пациентов с изначально верной концепцией путь к диагнозу составил 3,5 (1,3;10) лет ($Z=3,572$; $p<0,001$).

3.2 Общая характеристика основной когорты аутовоспалительных заболеваний на современном этапе в сравнении с исторической группой

Среди нозологических форм в основной когорте исследования абсолютно доминировала ПБ ($n=157$, 67,1%), в том числе у 14 ПБ сочеталась с серонегативными спондилоартропатиями (анкилозирующим спондилитом у 5, псориатической артропатией у 1), псориазом (у 1), болезнью Бехчета (у 1), подагрой (у 3) и др. Второй по частоте формой была болезнь Стилла (у 22), в том

Заболевание	Число публикаций
ндАВЗ	8
АС	3
SAPHO/ПсА	1
SAPHO/АС	3
ПсА/БКа	1
Подагра/ПсА	1
ВЗК	4
Подагра	4
сЮИА	1
Болезнь Стилла/Подагра	1
Болезнь Стилла/ПС	1
Болезнь Стилла	20
Синдром Шницлер	4
Полигенное АВЗ	7
HA20	1
CAPS	5
TRAPS/Подагра	1
TRAPS	8
ПАВ	3
ПБ/HA20	1
ПБ/ББ	1
ПБ/ББ/ГП	1
ПБ/Гидраденит	1
ПБ/ПС	1
ПБ/ПсА	1
ПБ/Подагра	3
ПБ/АС	5
ПБ	143

Рисунок 4 – Распределение нозологических форм среди пациентов основной когорты исследования, n=234

В 7 случаях по результатам молекулярно-генетического исследования выявлены мутации в нескольких генах АВЗ, что позволило диагностировать полигенное АВЗ без уточнения конкретной нозологической формы.

Такие формы, как болезнь Стилла, подагру, синдром Шницлер, воспалительные заболевания кишечника, псориатическую артропатию, анкилозирующий спондилоартрит и другие мы относили к формам поливалентного АВЗ. Из литературы известна также дискуссия о полигенности/поливалентности синдрома SAPHO, который у 3 пациентов был расценен как вариант серонегативного спондилоартрита с поражением кожи, у одного как вариант псориатического артрита.

Молекулярно-генетическое исследование было выполнено у 204 пациентов основной группы, у 26 – повторно, что определялось недостаточным объемом или сомнительными результатами первого анализа, а также необходимостью поиска дополнительных патогенетических обоснований проявлений болезни. При этом в 8 случаях диагноз АВЗ вызывал затруднения даже после последовательного анализа таргетных панелей (n=6), полноэкзомного (n=7) и полногеномного секвенирования (n=1) – в 3 из них выявлялись доброкачественные варианты/варианты неясного значения в генах *MEFV*, *NLRP1*, *TNFRSF1A*, не позволявшие однозначно квалифицировать состояние.

В процессе дальнейшего динамического наблюдения за 183 (78,2%) пациентами основной когорты в течение 22,3 (12,1; 33,5) месяцев нозологический диагноз АВЗ был пересмотрен в 6 случаях: в 1 типичная атака перитонита позволила диагностировать ПБ; у 1 установлена болезнь Стилла; у 1 – полигенное АВЗ, сочетающее признаки ПБ и НА20; у 1 – моногенный вариант НА20; у 1 пациента была обнаружена моноклональная гаммапатия IgM-каппа, что дало основания для диагностики синдрома Шницлер; у 1 выраженная внутригрудная лимфаденопатия с обструкцией легочной и верхней полой вены в сочетании с псориазом в анамнезе позволили квалифицировать поливалентное АВЗ как сочетание болезни Кастльмана и псориатического артрита. МГТ за время

наблюдения впервые было выполнено у 43, а повторно у 10 пациентов – это помогло верифицировать АВЗ в 26/43 и 6/10 случаях соответственно.

Сложный, гетерогенный характер группы АВЗ в современном терапевтическом стационаре можно особенно подчеркнуть сравнением с исторической группой пациентов с АВЗ, наблюдаемых в клинике имени Е.М. Тареева в 2000-2005 гг. В тот период диагноз устанавливали лишь по клиническим критериям, что возможно, по сути, только для ПБ и такого варианта криопиринопатий как синдром Макла-Уэллса. Применение генетического исследования в тот период было не обязательным и выполнялось нечасто – в основном для уточнения диагноза в сложных клинических ситуациях. Известные в то время синдром Маршалла и болезнь Стилла уже тогда выглядели как достаточно размытые клинические состояния, а дискуссии о наличии поливалентных АВЗ и включении в этот круг других состояний (например, серонегативных спондилоартропатий) еще не было.

Сравнение 234 пациентов основной группы исследования со 169 пациентами исторической группы (Таблица 4) показало, что на современном этапе больные АВЗ характеризуются более широким диапазоном возраста начала, но также и длительности заболевания до установления диагноза. Это связано с расширением нозологического спектра АВЗ: моногенные формы доминировали в исторической когорте, тогда как на современном этапе широко распространены менее генетически-детерминированные (меньше семейных случаев) состояния, проявляющиеся в более позднем возрасте. Если в исторической группе, представленной пациентами с клинически типичной ПБ, возраст начала заболевания составил 3,6 (2; 8,6) лет, то в настоящее время медиана этого показателя сместилась к 12 (5; 27,3) годам ($p < 0,001$). Такое изменение отражает преобладание в основной когорте исследования форм АВЗ с меньшим вкладом моногенных механизмов и, следовательно, с более поздним дебютом. Уменьшение на современном этапе доли лиц с семейным анамнезом по АВЗ (43,6% против 76,3%, $p < 0,001$) также согласуется с особенностью когорты. Наконец, более разнообразный национальный состав пациентов в основной когорте также

косвенно показывал снижение роли м-АВЗ в современной структуре нозологий: армяне (55,1%), славяне (21,5%), народы Кавказа (17,5%), евреи (4,3%), турки (1,2%), представители народ Азии (0,4%). Практически все пациенты исторической когорты имели типичную для ПБ этничность и определенный диагноз ПБ по клиническим критериям.

Таблица 4 – Общая характеристика пациентов основной и исторической когорт, n=403

Признак	Основная когорта, n=234	Историческая когорта, n=169	p*
Мужчины, n (%)	123 (52,6%)	104 (61,5%)	0,074
Возраст начала симптомов АВЗ, лет, Ме	12 (5; 27,3)	3,6 (2; 8,6)	<0,001
Возраст установления клинического диагноза АВЗ, лет, Ме	30,1 (18,9; 40,9)	31 (23; 43)	0,03
Длительность заболевания до установления диагноза, лет, Ме	8 (2,2; 20,3)	26 (19;34)	<0,001
Семейный анамнез АВЗ, n (%)	102 (43,6)	129 (76,36)	<0,001
Перитонит, n (%)	131 (56)	166 (98,2)	<0,001
Плеврит, n (%)	73 (31,2)	110 (65,1)	<0,001
Полисерозит, n (%)	66 (28,2)	107 (63,3)	<0,001
Артралгии, n (%)	162 (69,2)	128 (75,7)	0,152
Артриты n (%)	96 (41)	112 (66,3)	<0,001
Рожеподобная эритема, n (%)	15 (6,4)	37 (21,9)	<0,001
Лихорадка, n (%)	191 (81,6)	162 (95,9)	<0,001
Гепатолиенальный синдром, n (%)	32 (13,7)	116 (68,6)	<0,001
Амилоидоз, n (%)	61 (26,1)	101 (59,8)	<0,001
Примечание: * – использован метод χ^2 , критерий Манна-Уитни; Ме – медиана			

Более широкий разброс длительности заболевания до момента установления диагноза в настоящее время (от 2,2 до 20,3 лет) по сравнению с предыдущим периодом позволяет сделать двоякий вывод. С одной стороны, нижняя квартиль длительности заболевания до диагноза 2,2 года существенно меньше 19 лет в предыдущие годы, что указывает на улучшение диагностики АВЗ и, вероятно, связано с широким внедрением методов генетического анализа. С другой стороны, верхняя квартиль 20,3 лет близка к медиане длительности заболевания до диагноза в предыдущие годы – 26 лет. Это указывает на то, что объективные трудности диагностики АВЗ, как уже было указано в предыдущих разделах, сохраняются, по-

видимому, в связи с нарастанием неопределенности клинических проявлений, затрудняющих интерпретацию результатов МГТ.

Если раньше принципиальное значение для установления диагноза АВЗ (практически ПБ) имело выявление перитонита (у 98,2% пациентов), то теперь доля перитонитов (у 56%), как и в целом полисерозитов (у 28,2%) заметно снизилась. Уменьшилось также и количество артритов (41% против 66,3%, $p < 0,001$), хотя доля неспецифических артралгий осталась высокой (69,2%). Современные пациенты АВЗ демонстрируют более разнообразный кожный синдром, в то время как доля типичной для ПБ рожеподобной сыпи уменьшилась с 21,9% до 6,4%. Существенно меньше стала доля лиц, обращающихся по причине осложнения заболевания АА-амилоидозом (26,1% против 59,8% в исторической когорте), а также уменьшилась доля гепатолиенального синдрома (13,7% против 68,6% в исторической когорте).

Выраженная гетерогенность современной когорты пациентов с АВЗ потребовала разделения на группы сравнения. Выделяли Группу 1 ($n=146$), в которой возможно установление диагноза по типичным клиническим признакам инфламмасомопатии и группу 2 ($n=88$) с клинически неопределенным фенотипом.

Несмотря на клинически типичные проявления АВЗ в Группе 1, сравнение с исторической когортой показало существенные различия (Таблица 5), что указывало на тенденцию к изменению клинических характеристик ПБ и криопиринопатий в настоящее время. По нашему мнению, это связано не с эволюцией самих АВЗ, а с изменением клинических критериев диагностики этих заболеваний, опирающихся главным образом на результаты генетического исследования. В Группе 1 реже отмечались лихорадка, серозиты и их сочетания ($p < 0,001$ для проявлений), выявлены также различия по возрасту дебюта АВЗ ($p < 0,001$). Тем не менее, частота основных проявлений АВЗ в Группе 1 была достаточно высока и варьировала в диапазоне 40-80%, что являлось отражением типичности течения АВЗ в этой группе.

Таблица 5 – Сравнение пациентов Группы 1 с исторической когортой

Признак	Группа 1, n=146	Историческая когорта, n=169	p*
Мужчины, n (%)	81 (55,5)	104 (61,5%)	0,277
Возраст начала симптомов АВЗ, лет, Ме	6,8 (3,4; 18,1)	3,6 (2; 8,6)	<0,001
Возраст установления клинического диагноза АВЗ, лет, Ме	25 (13,7; 33,2)	31 (23; 43)	<0,001
Длительность заболевания до установления диагноза, лет, Ме	9 (2,8; 20,3)	26 (19;34)	<0,001
Семейный анамнез АВЗ, n (%)	73 (50)	129 (76,33)	<0,001
Перитонит, n (%)	125 (85,6)	166 (98,2)	<0,001
Плеврит, n (%)	67 (45,9)	110 (65,1)	<0,001
Полисерозит, n (%)	59 (40,4)	107 (63,3)	<0,001
Артралгии, n (%)	100 (68,5)	128 (75,7)	0,152
Артриты n (%)	58 (39,7)	112 (66,3)	<0,001
Рожеподобная эритема, n (%)	12 (8,2)	37 (21,9)	<0,001
Лихорадка, n (%)	131 (89,7)	162 (95,9)	0,034
Гепатолиенальный синдром, n (%)	13 (8,9)	116 (68,6)	<0,001
Амилоидоз, n (%)	37 (25,3)	101 (59,8)	<0,001
Примечание: * – использован метод χ^2 , критерий Манна-Уитни; Ме – медиана			

3.3 Клиническая характеристика фенотипов аутовоспалительных заболеваний на современном этапе

Клинические характеристики Группы 1 отличались от Группы 2 более ранним возрастом начала заболевания, высокой частотой перитонитов и острых полисерозитов (Таблица 6). В то же время следует обратить внимание на ряд особенностей Группы 2. Несмотря на то, что перитониты в ней встречались реже, боли в животе без признаков раздражения брюшины были характерны именно для Группы 2 в отличие от Группы 1 (у 30,7% против 4,8%, $p<0,001$).

Таблица 6 – Клиническая характеристика анализируемых фенотипов среди пациентов основной когорты

Признак	Группа 1, n=146	Группа 2, n=88	p*
Мужчины, n (%)	81 (55,5)	42 (47,7)	0,25
Возраст начала симптомов АВЗ, лет, Ме	6,8 (3,4; 18,1)	25,8 (13,2; 37,9)	<0,001
Возраст установления клинического диагноза АВЗ, лет, Ме	25 (13,7; 33,2)	37 (29,3; 51)	<0,001
Длительность заболевания до установления диагноза, лет, Ме	9 (2,8; 20,3)	5,9 (1,6; 19,4)	0,21
Выполнение МГТ, n (%)	139 (95,2)	65 (73,9)	<0,001
Возраст молекулярно-генетического исследования, лет, Ме	29,3 (19,8; 37,9)	35,8 (27,3; 49,7)	<0,001
Абдоминалгии, n (%)	132 (90,4)	33 (37,5)	<0,001
Перитонит, n (%)	125 (85,6)	6 (6,8)	<0,001
Боль в животе без серозита, n (%)	7 (4,8)	27 (30,7)	<0,001
Торакалгии, n (%)	73 (50)	16 (18,2)	<0,001
Плеврит, n (%)	67 (45,9)	6 (6,8)	<0,001
Перикардит, n (%)	2 (1,4)	4 (4,5)	0,137
Полисерозит	59 (40,4)	7 (8)	<0,001
Асцит, n (%)	1 (0,7)	6 (6,8)	0,008
Гидроторакс, n (%)	3 (2,1)	6 (6,8)	0,067
Лихорадка, n (%)	131 (89,7)	60 (68,2)	<0,001
Субфебрилитет, n (%)	14 (9,6)	18 (20,5)	0,02
Суставно-мышечные проявления, n (%)	104 (71,2)	65 (73,9)	0,664
Артралгии, n (%)	100 (68,5)	62 (70,5)	0,753
Миалгии, n (%)	35 (24)	25 (28,4)	0,452
Артриты n (%)	58 (39,7)	38 (43,2)	0,603
Хронические эрозивные артриты, n (%)	7 (4,8)	14 (16)	0,004
Спондилоартропатия, n (%)	10 (6,8)	13 (14,8)	0,047
Кожные проявления, n (%)	35 (24)	49 (55,7)	<0,001
Рожеподобная эритема, n (%)	12 (8,2)	3 (3,4)	0,146
Макулопапулезная сыпь, n (%)	11 (7,5)	25 (28,4)	<0,001
Уртикарная сыпь, n (%)	8 (5,5)	13 (14,8)	0,016
Головная боль, n (%)	12 (8,2)	8 (9,1)	0,818
Тонзиллофарингит, n (%)	1 (0,7)	24 (27,3)	<0,001
Лимфаденопатия, n (%)	12 (8,2)	27 (30,7)	<0,001
Гепатолиенальный синдром, n (%)	13 (8,9)	19 (21,6)	0,007
Цитолиз, n (%)	8 (5,5)	10 (11,4)	0,109
Повышение АНФ, n (%)	12 (8,2)	5 (5,7)	0,47

Примечание: * – использованы метод χ^2 , точный тест Фишера, критерий Манна-Уитни; Ме – медиана; МГТ – молекулярно-генетическое тестирование; АНФ – антинуклеарный фактор

Такое воспаление серозных оболочек в Группе 2 в большей степени проявлялось склонностью к формированию инструментально определяемого экссудата; если повышение частоты гидроперикарда и гидроторакса не сопровождалось статистической достоверностью, то асцит выявлялся значимо

чаще (у 6,8% против 0,7%, $p=0,008$). Несмотря на экссудацию, боли в груди у пациентов с гидроперикардом и гидротораксом сохранялись.

Различия были заметны и по лихорадке: если в Группе 1 (как и в исторической когорте) атаки АВЗ чаще сопровождались лихорадкой ($p<0,001$), то это не означало отсутствие этого симптома в Группе 2 – в этой группе чаще наблюдали субфебрилитет (у 20,5% против 9,6%, $p=0,02$).

Поражение кожи в Группе 2 определялось чаще (у 55,7% против 24%, $p<0,001$) и отличалось большим разнообразием – помимо рожеподобной эритемы, встречающейся редко в обеих группах ($p=0,146$), в Группе 2 чаще выявляли уртикарные (у 14,8% против 5,5%, $p=0,016$) и макулопапулезные элементы (28,4% против 7,5%, $p<0,001$). У 3 пациентов Группы 2 характер сыпи в течение заболевания изменялся, при этом у 2 из них макулопапулезные элементы сменились крапивницей. В единичных наблюдениях отмечали акне, пустулез и даже гангренозную пиодермию.

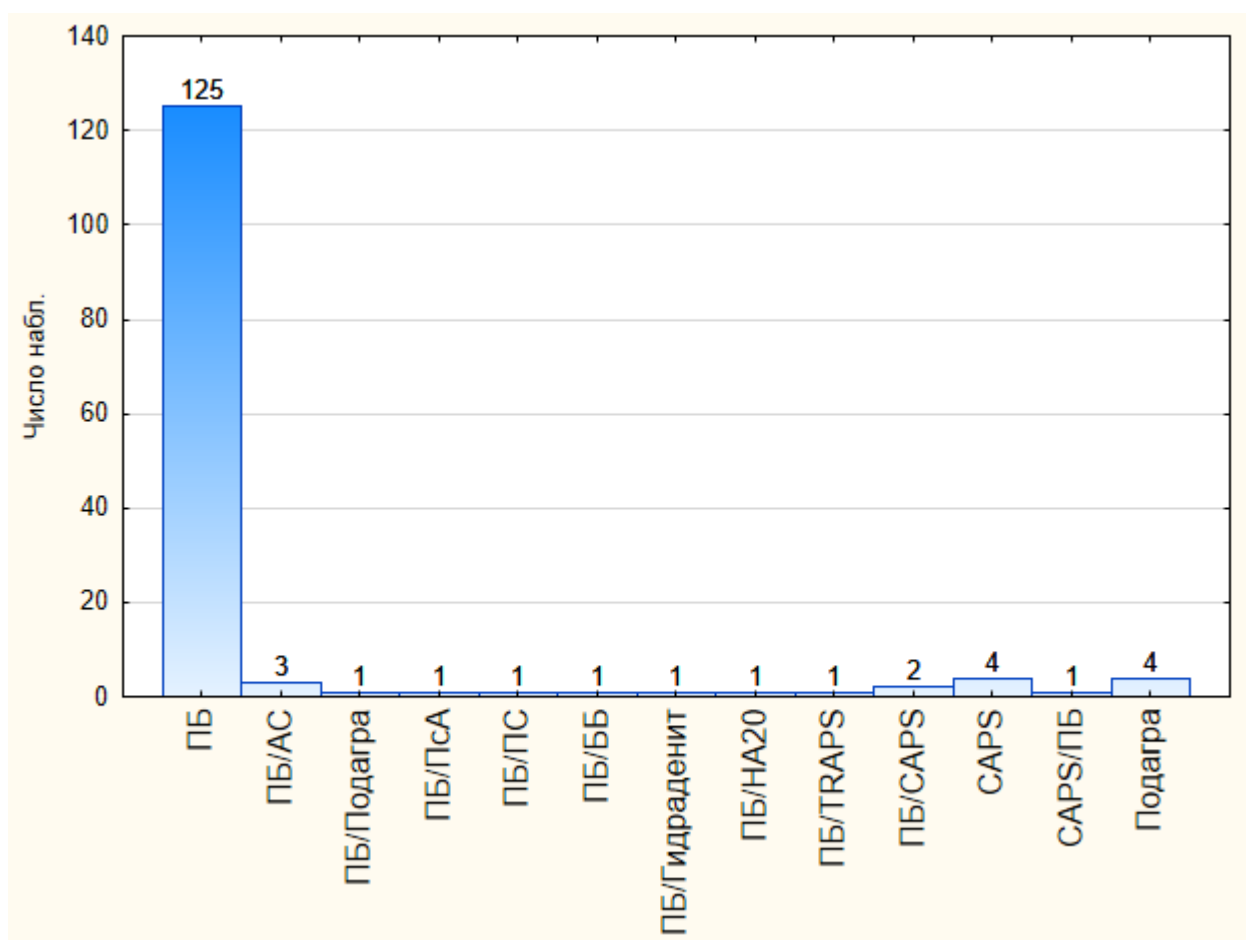
Наконец, лимфаденопатию и увеличение печени/селезенки (гепатолиенальный синдром) чаще выявляли в Группе 2 (соответственно у 30,7% и 21,6% против 8,2% и 8,9%, $p<0,001$, $p=0,007$), но поскольку отличий по частоте амилоидоза (см. далее) и гепатоцитолiza ($p=0,109$) между группами не было, различия по этим проявлениям мы относили к особенностям воспалительной реакции в группе 2. Афтозный стоматит был редким проявлением АВЗ и встречался в основном в группе 2 (5 против 1, $p=0,02$).

Объединяющим проявлением для обеих групп было суставно-мышечное поражение – группы не различались по частоте артралгий, артритов, миалгий ($p>0,05$). Однако характер артритов в обеих группах был разным. В Группе 2 преобладали хронические формы артритов (у 16% против 4,8%, $p=0,004$), в том числе с формированием деструкций суставных поверхностей и видимых деформаций, у этих пациентов имелось более частое вовлечение суставов позвоночника ($p=0,047$).

Различий между группами по частоте конъюнктивита и увеита не отмечалось (у 8 в группе 1 и у 4 в группе 2, $p=0,754$).

Нозологические формы АВЗ в Группе 1 были представлены в основном ПБ (n=134, 91,8%), в том числе у 9 были различные сочетания с другими АВЗ (АС, подагра и т.д.), включая 1 случай полигенного носительства мутации в гене TNFAIP3 (ПБ/HA20). Также еще у 3 пациентов полигенный характер АВЗ (*MEFV/NLRP3*, *MEFV/TNFRSF1A*) с преобладанием фенотипа ПБ был подтвержден генетическим методом (Рисунок 5). В одном случае полигенного АВЗ (*NLRP3/MEFV*) преобладал фенотип криопиринопатии, хотя пациентка имела патогенную мутацию в гене *MEFV* и эпизоды лихорадки в течение заболевания (CAPS/ПБ). Число пациентов с моногенными криопиринопатиями было незначительным (n=4, 2,7%), в связи с чем фенотип этих пациентов мало влиял на клинические особенности Группы 1. Малочисленность пациентов с подагрой в Группе 1 связана с особым течением заболевания у включенных пациентов, которое осложнилось вторичным амилоидозом. Это обстоятельство послужило причиной более тщательного поиска воспалительных причин АА и сделало диагноз подагры на первоначальном этапе неоднозначным. Типичные наблюдения подагры мы в группы исследования не включали ввиду отсутствия диагностических затруднений при клинической диагностике заболевания и преимущественно остром характере состояния, редкие атаки которого не создавали риска осложнений.

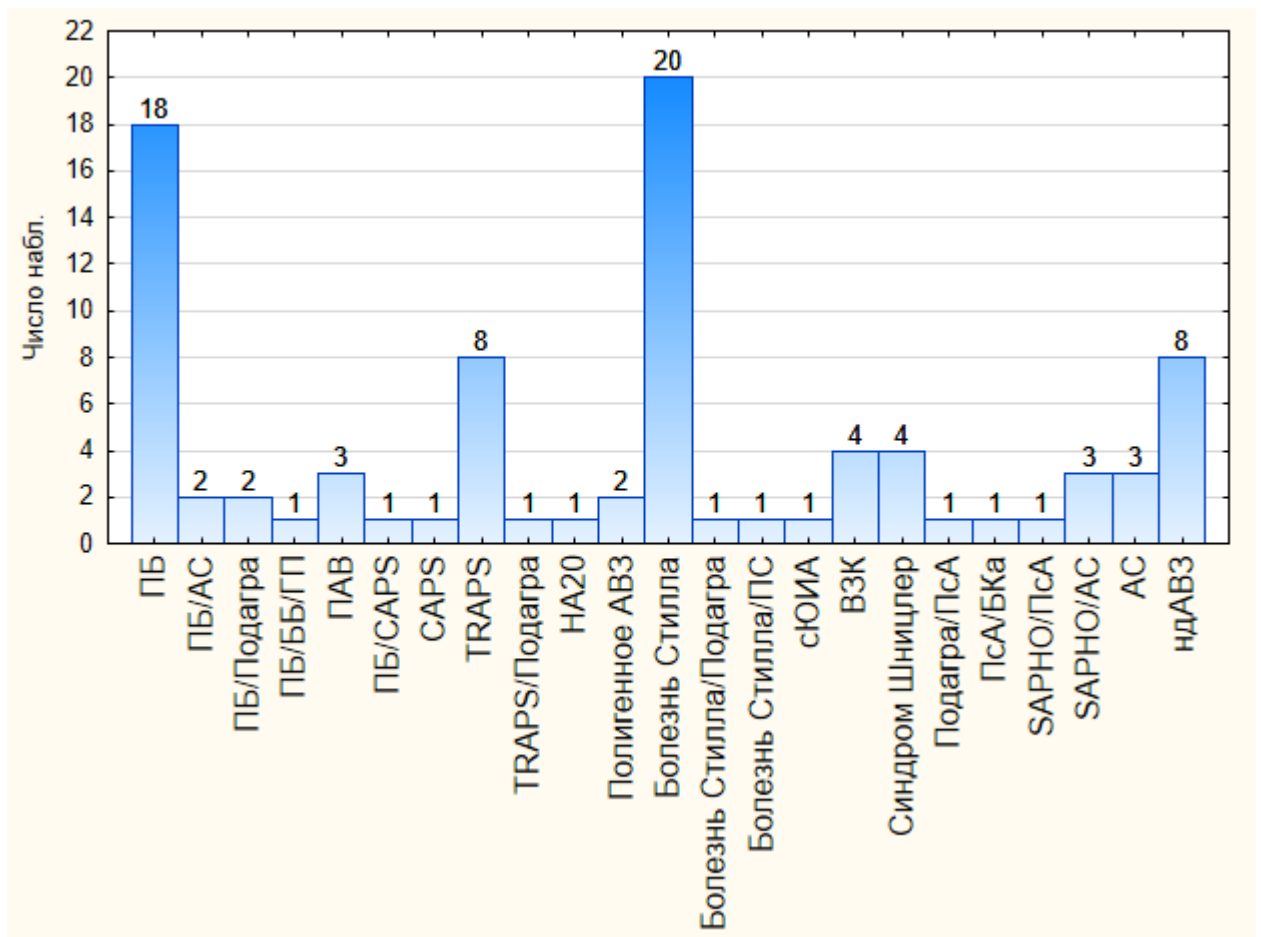
Более разнообразный спектр нозологий выявляли в Группе 2, среди которых ПБ составила более четверти всех вариантов (у 23, 26,1%), из них у большинства диагностирована ПБ нетипичного фенотипа или в сочетаниях с другими АВЗ (подагра, анкилозирующий спондилоартрит, болезнь Бехчета и др.).



ПБ – периодическая болезнь; АС – анкилозирующий спондилит; CAPS – Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, криопирин-ассоциированные периодические синдромы; ПсА – псориатический артрит; НА20 – haploinsufficiency of A20, моногенный семейный аутовоспалительный Бехчето-подобный синдром/синдром гаплонедостаточности A20; ББ – болезнь Бехчета; ПС – псориаз

Рисунок 5 – Распределение форм АВЗ среди пациентов Группы 1, n=146

Еще у 9 диагностирован TRAPS-синдром, в том числе у 1 в сочетании с подагрой, генез которой скорее связывали с метаболическими нарушениями – у пациента в молодом возрасте развились сахарный диабет, артериальная гипертензия, в возрасте до 50 лет произошел инфаркт миокарда. При этом раннее развитие метаболического синдрома, в том числе подагры, у этого пациента заставляет подозревать первичную роль хронического персистирующего нелеченного воспаления в рамках TRAPS, однако связь не может быть доказана в полной мере (Рисунок 6).



ПБ – периодическая болезнь; АС – анкилозирующий спондилит; TRAPS – Tumor Necrosis Receptor-Associated Periodic Syndrome, периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли; САРС – Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, криопирин-ассоциированные периодические синдромы; ПАВ – пирин-ассоциированное воспаление; SAPHO – Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis and Osteitis, синовит, акне, пустулез, гиперостоз и остейт; ВЗК – воспалительное заболевание кишечника; ндАВЗ – недифференцированное АВЗ; сЮИА – системный ювенильный идиопатический артрит; ПсА – псориазный артрит; БКа – болезнь Кастльмана; НА20 – haploinsufficiency of A20, моногенный семейный аутовоспалительный Бехчето-подобный синдром/синдром гаплонедостаточности A20; ББ – болезнь Бехчета; ГП – гангренозная пиодермия; ПС – псориаз

Рисунок 6 – Распределение форм АВЗ среди пациентов Группы 2, n=88

Без учета сочетаний с другими АВЗ основные моногенные формы (ПБ, САРС, TRAPS) были диагностированы у 27 (30,7%) пациентов Группы 2. В еще 1 случае отмечено полигенное АВЗ (*MEFV/NLRP3*) с преобладанием фенотипа ПБ, однако без типичных атак серозитов и лихорадки (ПБ/САРС).

Существенную долю в Группе 2 составили пациенты с болезнью Стилла (у 20, 22,7%), еще у 1 БС сочеталась с подагрой и у другого с псориазом. Наконец, у 14 (15,9%) были диагностированы смешанные состояния, главным проявлением

которых был хронический эрозивный артрит, нередко с поражением суставов позвоночника. Всего число различных сочетанных и недифференцированных состояний в группе 2 составило 28 случаев (31,8%) и было в 2 раза выше ($p < 0,001$) по сравнению с числом таких состояний в группе 1 (13, 8,9%).

Еще одной особенностью пациентов в Группе 2 было соответствие клинического фенотипа критериям сразу нескольких заболеваний. Так, среди пациентов Группы 2 с определенным или вероятным диагнозом ПБ по критериям Tel-HaShomer 3 соответствовали также диагностическим (CAPS 2017) и/или классификационным (Eurofever-2015) критериям криопиринопатий, 4 – критериям болезни Стилла (Yamaguchi); 20 пациентов с критериями болезни Стилла соответствовали классификационным критериям TRAPS (Eurofever-2015). Среди названных пациентов 1 одновременно соответствовал критериям всех нозологий – болезни Стилла, ПБ, CAPS и TRAPS. Пациенты могли иметь пересечения по нескольким наборам критериев, однако перекрест по минимум 2 из 5 указанных систем критериев в Группе 2 наблюдали у 31 пациента (35,2%), в то время как в Группе 1 число таких случаев было заметно ниже – у 7 (4,8%) пациентов ($p < 0,001$).

Рассмотрим некоторые примеры таких перекрестов.

Клиническое наблюдение 1

Молодую пациентку (36 лет, русская) с 11 лет беспокоили рецидивирующие отиты, сопровождавшиеся лимфаденитом шейных лимфоузлов – проводимая терапия антибактериальными препаратами была неэффективна, в связи с чем развилось одностороннее снижение слуха. Лабораторно при обострении фиксировалось повышение СОЭ. С 13 лет присоединились приступы лихорадки, болей в животе и артритов крупных суставов ног, длительностью до 3-4 дней и периодичностью раз в 1-3 года, разрешавшиеся без дополнительной фармакологической поддержки. В 18 лет без предшествующих факторов возникло повышение температуры тела до 40°C, синовит коленного сустава с появлением на его поверхности зудящих уртикарных высыпаний. С 21 года подобные высыпания стали беспокоить диффузно по телу в основном в холодное время года – без

эффекта от антигистаминных препаратов, купировались самостоятельно или после введения дексаметазона. Во время первой беременности в первом триместре отмечала субфебрилитет, во втором – кожный зуд, в третьем триместре – преэклампсия с повышением АД до 170 и 80 мм рт. ст, отеками нижних конечностей, следовой протеинурией. В связи с рецидивами лимфаденита и тромбоцитопенией обследована у гематолога – патологии не найдено. В 27 лет впервые возникла упорная головная боль, с последующим выпадением полей зрения справа – консультирована неврологом и офтальмологом, установлена эпизодическая мигрень без ауры. После вторых родов артриты приобрели мигрирующий характер с вовлечением крупных и мелких суставов, начали беспокоить боли воспалительного характера в области крестцово-подвздошных сочленений (КПС). При МРТ признаков сакроилиита не выявлено. Проводилась терапия нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) с небольшим эффектом. Консультирована ревматологом по месту жительства – рекомендовано дообследование, по результатам которого не выявлено признаков системного заболевания (РФ, АЦЦП, АНФ, антитела к двуспиральной ДНК, иммуноблот, HLA-B27, HLA-B51 – отрицательно). С 29 лет инициирована терапия плаквенилом (200 мг) без значимого эффекта. В 31 год в связи с сохраняющейся крапивницей и суставным синдромом увеличена дозировка плаквенила до 400 мг/сут с эффектом – артриты не рецидивировали. С того же времени стали беспокоить увеиты – обследована офтальмологом. По данным капилляроскопии определено гомогенное расширение и удлинение капиллярных петель, единично расширенные и извитые, штопорообразные. По результатам УЗ-исследования мягких тканей пяточной области: признаки невыраженной двусторонней энтезопатии ахиллова сухожилия. При лабораторном контроле уровня «С»-РБ отмечалось повышение до 12 мг/л, однократно повышение титра АНФ до 1:640. В 36 лет впервые госпитализирована в ревматологическое отделение Клиники им. Е. М. Тареева – сочетание абдоминалгий, лихорадки, артрита, крапивницы, тугоухости и аутосомно-доминантный тип наследования в семье (у матери артриты и лихорадка, у отца отеки неясной этиологии, у брата псориаз, у бабушки

ревматоидный артрит) позволили заподозрить присутствие одного из вариантов инфламмасомопатий – например, периодическую болезнь или заболевание из группы криопиринопатий. В связи с этим взяты образцы крови для генетического исследования малой панели на 5 генов АВЗ – выявлен гетерозиготный вариант K695R гена *MEFV*. Амбулаторно по результатам оценки уровня С1q ингибитора и антител к С1q фактору комплемента исключен наследственный ангионевротический отек. При повторном МРТ КПС выявлены признаки двустороннего сакроилиита. Ежемесячная динамика высокочувствительного «С»-РБ за полгода 2,1-1,4-3,6-13,842-1,741-4,407-1.147 мг/л. При повторной госпитализации в Клинику диагноз сформулирован как вариант серонегативного спондилоартрита, HLA-B27 отрицательного, с системными проявлениями (акне, афтозный стоматит, увеиты) и аутосомно-доминантной инфламмасомопатией – гетерозиготный генетический вариант *MEFV* K695R. Проводимая ранее терапия гидроксихлорохином дополнена колхицином 0,5 мг с повышением до 1,5 мг. В результате проводимого лечения отмечено купирование болей в животе, однако возобновились артриты коленных суставов – по УЗ-исследованию подтверждены синовиты, в момент обострения высокочувствительный «С»-РБ до 14 мг/л. Пациентке запланирована инициация ГИБП – препаратом выбора являются анти-ИЛ-1 препараты или ингибиторы Ил-6.

У сына описанной пациентки (мальчик 10 лет, русский) с 5 лет отмечались эпизоды болей в животе без лихорадки, артралгии и полиартрит крупных и мелких суставов. В дальнейшем приступы абдоминалгий стали беспокоить чаще, сопровождалась лихорадкой и симптомами острого живота – подозревали аппендицит, но от оперативного вмешательства воздерживались, так как состояние разрешалось самостоятельно. Проводились многочисленные обследования для уточнения патологии ЖКТ, однако патологии не было найдено. В течение заболевания присоединилась крапивница, возникавшая на холоде, а также развились эпизоды орхита – урологом проведена дифференциальная диагностика, органической патологии не выявлено. Выполнено ревматологическое и иммунологическое обследование, не выявившее отклонений кроме позитивности

по HLA-B27. В федеральном центре ребенок наблюдался с диагнозом системного ювенильного идиопатического артрита, HLA-B27-позитивного, сопровождающегося носительством гетерозиготного варианта неопределенного значения в гене *MEFV* (K695R).

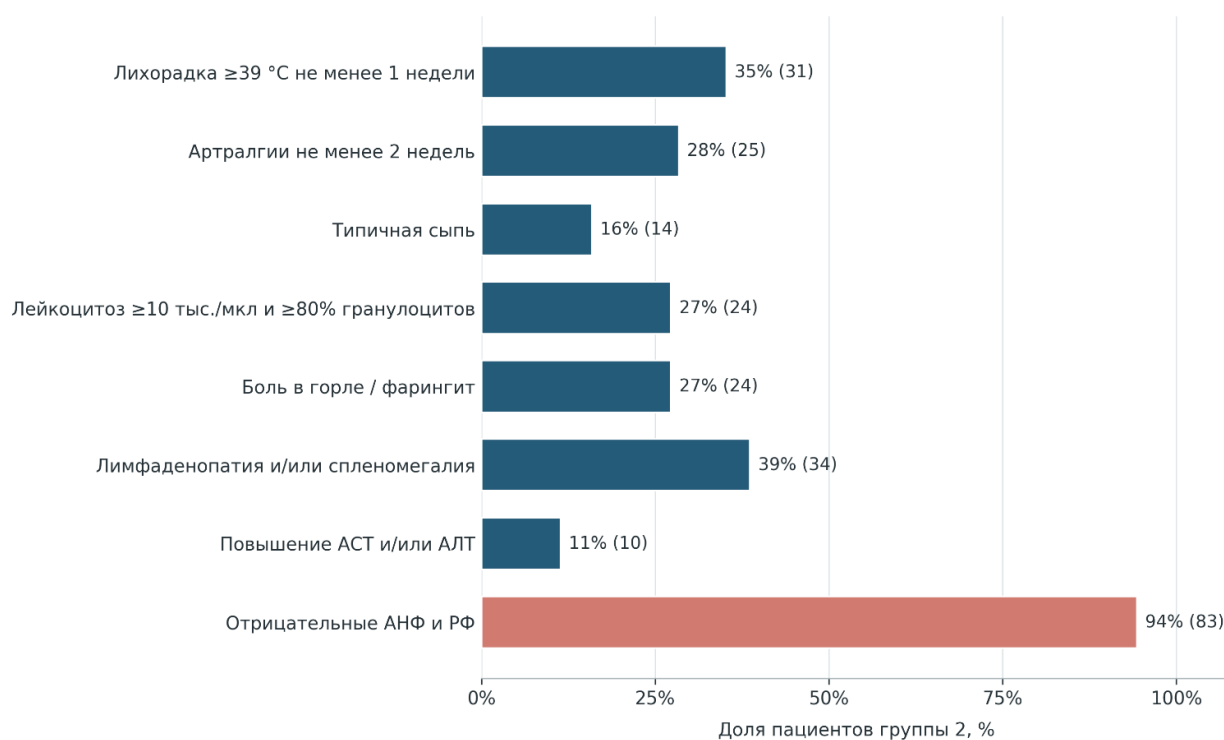
По критериям Tel-HaShomer и Eurofever/PRINTO 2019 года состояние ребенка можно было рассматривать как ПБ, несмотря на неподтверждающий генотип. При оценке по критериям Yamaguchi заболевание также соответствовало болезни Стилла. Особенностью наблюдения у сына являлся длительный поиск молекулярно-генетических предпосылок болезни. У мальчика генетические нарушения не были найдены при панельном и полноэкзомном секвенировании, подтвердить носительство K695R в гене *MEFV* удалось лишь при полногеномном секвенировании. Терапия метотрексатом в максимальных допустимых дозах у пациента не оказала клинического и лабораторного эффекта, что определило назначение колхицина с хорошей переносимостью и купированием лихорадки, артритов и серозитов.

Клиническое наблюдение 2

У пациента 35 лет, армянина, клинические проявления заболевания в виде постоянной лихорадки с повышением температуры тела до 40°C в течение 3 месяцев, артралгий и фарингита не соответствовали ПБ ни по одному из критериев. По месту жительства проводилась диагностика для исключения ревматологических (АНФ, РФ, АЦЦП, иммуноблот различных аутоантител) и инфекционных заболеваний. Последовательная терапия несколькими антибактериальными препаратами эффекта не оказала. В связи с длительным сохранением жалоб, увеличением при УЗ-исследовании селезенки и мезентериальных лимфатических узлов проведена консультация гематолога с выполнением стерильной пункции – отмечены реактивные изменения костного мозга. Лабораторно отмечалось повышение уровня ферритина до 480 нг/мл, «С»-РБ колебался в диапазоне 26-111 мг/л. В связи с особенностями клинической картины для исключения м-АВЗ был выполнен анализ малой панели на 5 генов м-

AB3, обнаружена скорее доброкачественная однонуклеотидная замена в гене *MEFV* A744S. При полноэкзомном секвенировании выявляли патогенные и скорее патогенные варианты в генах *HFE*, *SEC23B*, которые не ассоциировались с поражением печени и системы кроветворения. В дальнейшем у пациента появилась мелкоточечная сыпь, исчезающая самостоятельно в течение нескольких суток. Клинические проявления соответствовали болезни Стилла по критериям Yamaguchi и Yamaguchi с учетом уровня ферритина – диагноз был сформулирован как болезнь Стилла, полигенное AB3. В связи с сохранением симптомов и персистирующим повышением воспалительных маркеров была инициирована терапия колхицином 1 мг/сут, которая позволила достичь клинической и лабораторной ремиссии – уровень «С»-РБ нормализовался, приступы отсутствовали в течение 12 месяцев после начала приема.

При анализе причин перекреста между различными классификационными и диагностическими критериями исследовали частоту отдельных параметров разных систем в целом в Группе 2. Графики отражают долю и количество пациентов, соответствующих отдельным пунктам критериев, включая параметры отсутствия или присутствия признака. Так, среди параметров, входящих в диагностические критерии 1992 года для болезни Стилла, приблизительно у трети пациентов (диапазон 27-39%) наблюдали лейкоцитоз, лихорадку, артралгии, боли в горле и лимфаденопатию (Рисунок 7). В 94% наблюдений из Группы 2 отсутствовало повышение АНФ и РФ – данный параметр не учитывали при оценке перекрестов, так как он нацелен скорее на дифференциальный диагноз с ревматоидным артритом и другими аутоиммунными заболеваниями, но малоэффективен при разграничении различных AB3.



РФ – рефматоидный фактор; АНФ – антинуклеарный фактор; АСТ – аспартатаминотрансфераза;
АЛТ – аланинаминотрансфераза

Рисунок 7 – Распределение отдельных параметров критериев Yamaguchi для диагностики болезни Стилла в Группе 2

В классификационной системе TRAPS-синдрома (Рисунок 8) наиболее частыми были длительная лихорадка и миалгии, последние в ряде случаев можно рассматривать как «маску» артралгий, которые сам пациент при объяснении жалоб обычно не дифференцирует.

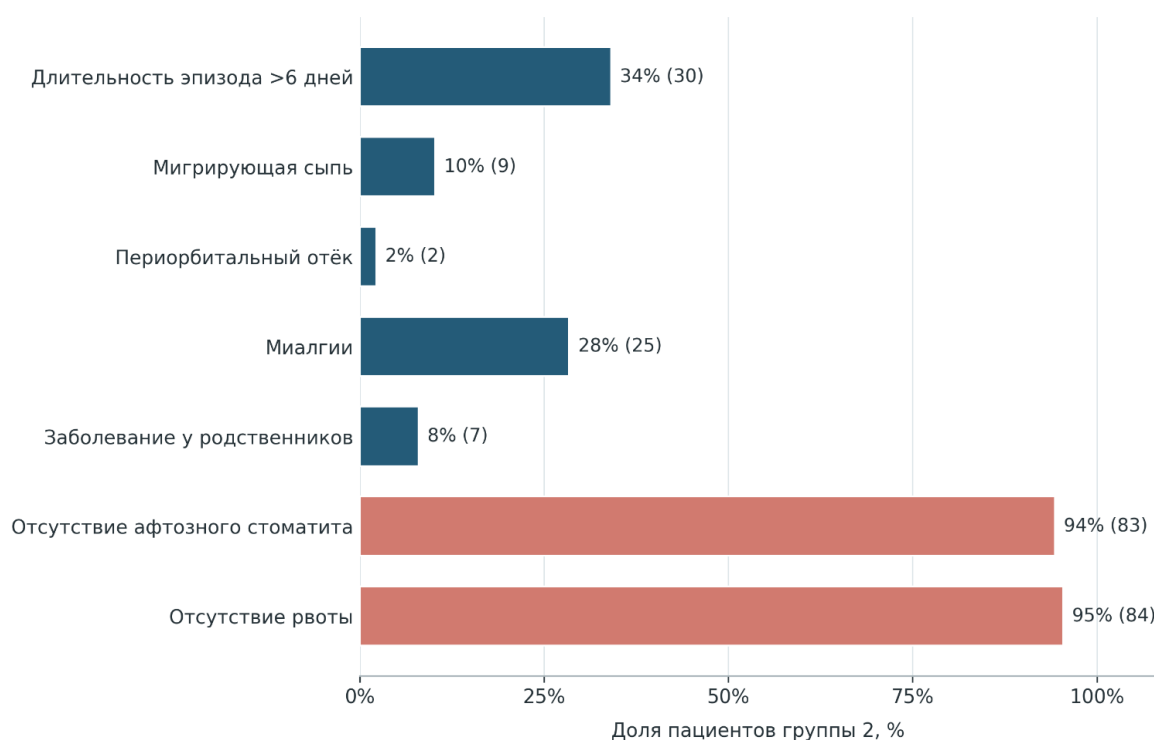


Рисунок 8 – Распределение отдельных параметров критериев Eurofever-2015 для диагностики TRAPS в Группе 2

Труднее объясним перекрест с критериями Tel-HaShomer. В первую очередь следует выделить развитие амилоидоза как причину перекреста, а также наличие семейной отягощенности по заболеванию (Рисунок 9). Значение этих факторов становится понятным, если вспомнить, что риск амилоидоза и наследственный характер заболевания являются общими признаками большинства АВЗ, в особенности моногенных форм. Еще одним общим признаком различных АВЗ, по которому возможен перекрест, являлась эффективность колхицина, заложенная в критерии Tel-HaShomer – в Группе 2 отмечена у 12% пациентов. Наконец, лихорадка, если ее не разделять на изолированную и в сочетании с полисерозитами, также встречалась у 23% пациентов в Группе 2.



Рисунок 9 – Распределение отдельных параметров критериев Tel-HaShomer для диагностики ПБ в Группе 2

В диагностических критериях CAPS 2017 года обязательным входным параметром является повышение воспалительных маркеров («С»-РБ, SAA), но повышение этих параметров отмечалось у всех пациентов Группы 2. Среди остальных параметров этой системы доминировали мышечно-скелетные симптомы (74%). Для критериев из системы Eurofever-2015 чаще всего встречались отсутствие фарингита (73%) и абдоминалий (62%, причем именно этот признак часто делает фенотип клинически неопределенным).

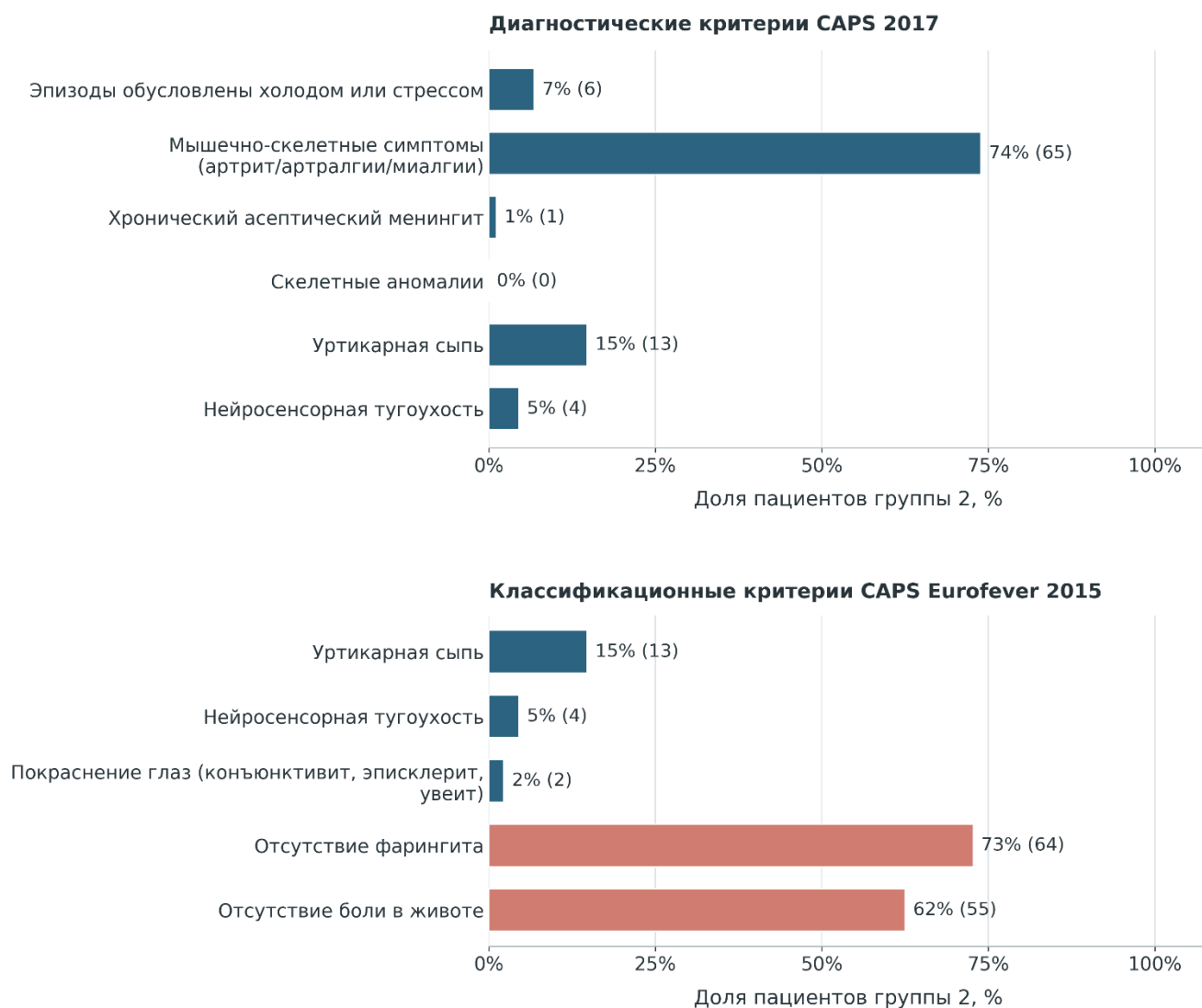


Рисунок 10 – Распределение отдельных параметров диагностических и классификационных критериев CAPS в Группе 2

Таким образом, наличие общих клинических проявлений при АВЗ, в первую очередь лихорадки и мышечно-суставных симптомов, является основной причиной диагностического перекреста между разными формами.

Значительное нозологическое разнообразие в Группе 2, наряду с высокой частотой смешанных состояний и перекрестов диагностических критериев, нетипичным течением моногенного АВЗ, указывает на поливалентность воспалительного заболевания. В таких случаях специалисту, работающему с пациентами с неопределенным фенотипом АВЗ, следует предполагать множественные механизмы воспаления. В Группе 1, напротив, типичное течение АВЗ, даже в случае сочетанного состояния, свидетельствует о доминировании

инфламмасомопатии в качестве основного воспалительного механизма. Четкий акцент именно на инфламмасомопатии связан с тем, что именно такой патогенез АВЗ имеет наиболее явный клинический эквивалент, в отличие, например, от интерферонопатии, фенотип которой обычно достаточно полиморфен и чаще обозначается как волчаночноподобный синдром или синдром поствирусной энцефалопатии (синдром Айкарди-Гутьер). Такой фенотип скорее будет классифицирован как неопределенный и его следует рассматривать в качестве поливалентного.

Предлагаемый номинатив поливалентности представляется предпочтительным по сравнению с распространенным определением полигенности, так как существуют различные клинические ситуации, при которых развитие АВЗ скорее обусловлено приобретенными факторами, чем врожденными наследуемыми механизмами. Примером может являться гиперурикемия, осложненная подагрой. Тем не менее, нельзя отрицать полезность термина полигенность, который подходит для обозначения АВЗ с доказанным влиянием мутаций в нескольких генах в рамках поливалентных форм. В качестве примера полигенного АВЗ можно привести следующее наблюдение.

Клиническое наблюдение 3

У молодой женщины (34 года, русская) в детстве отмечались эпизоды интенсивных болей в животе, прекратившиеся самостоятельно в возрасте 7 лет. С 18 лет отмечала лихорадочные приступы продолжительностью от 3 дней до 3 месяцев – обследована в связи с подозрением на инфекционное заболевание, многократно проводилась антибактериальная терапия без эффекта, уточнены вторичные причины состояния. Сохранение приступов лихорадки в течение многих лет, гепатоспленомегалия, цитопении, присоединение полиартралгий и появление макулопапулезной сыпи определили необходимость исключения гематологических и ревматологических причин заболевания. На протяжении заболевания был также однократный эпизод менингита с ригидностью затылочных мышц и угнетением сознания до уровня комы – состояние было купировано, как

казалось, применением антибактериальных препаратов. Также инструментально у пациентки определялся гиперметаболический очаг в метаэпифизе левой большеберцовой кости по данным ПЭТ/КТ, очаги в подвздошных костях по данным МРТ. Лечение глюкокортикостероидами (ГКС) было малоэффективно в отношении основных проявлений заболевания, положительная динамика отмечалась после инфузий внутривенного иммуноглобулина. Состояние можно было рассматривать в рамках моногенных форм АВЗ, а также как болезнь Стилла. При полноэкзомном и полногеномном секвенировании определены варианты неясного значения в гене OTULIN и CECR1 – нарщения в последнем связаны с дефицитом аденозиндезаминазы-2 (DADA2) и вследствие этого проявляются системным поражением сосудов, однако уровень фермента в крови оставался в референтных пределах. Такой же вариант в гене CECR1 был найден у матери пациентки, при этом клинические проявления заболевания отсутствовали, хотя уровень фермента в крови был снижен. Лихорадка и выраженные системные проявления в сочетании с найденными генетическими изменениями позволили диагностировать у пациентки полигенное АВЗ с клиническим фенотипом DADA2 (системный васкулит, гематологические нарушения, иммунодефицит) и отулипении (рецидивирующая лихорадка, частые инфекции, сыпь, поражение суставов).

В случае отсутствия каких-либо мутаций или при сочетании выявленных мутаций с клиническими проявлениями, которые трудно объяснить этими находками, можно предполагать поливалентность механизмов АВЗ. Однако это делает необходимым выполнение генетического исследования с глубоким покрытием, которое нередко приходится проводить повторно, а также проведение функциональных тестов.

Клиническое наблюдение 4

Пациентку 27 лет, русскую, в детстве беспокоили редкие эпизоды краткосрочной лихорадки (3-4 дня) и узловой эритемы, проводилась терапия ГКС с эффектом в виде купирования симптомов и формированием длительных

ремиссий. С 23 лет с периодичностью раз в 3-4 месяца возобновились эпизоды лихорадки и сыпи, которая помимо ранее описанной эритемы характеризовалась макуло-папулезными элементами, расположенными диффузно по телу. Эпизоды нередко сопровождались миалгиями и афтозным стоматитом – терапия ГКС и колхицином в течение двух месяцев эффекта не оказала. Наблюдали с предварительным диагнозом ЛНГ, подозревали системную красную волчанку, лимфопролиферативное заболевание – выполнено ревматологическое и иммунологическое обследование (АНФ, РФ, АЦЦП, АНЦА, антитела к двуспиральной ДНК – отрицательные многократно) и исключение инфекционных причин состояния, проведена консультация гематолога с трепанобиопсией, по результатам которой патологии найдено не было. В связи с выраженными миалгиями и длительностью лихорадки более 14 дней в течение нескольких приступов подряд был также заподозрен TRAPS – однако при полноэкзомном и выполненном после него полногеномном секвенировании мутации не были выявлены. Развитие лейкопении и тромбоцитопении в дальнейшем стало причиной повторного обследования у гематолога: при биопсии костного мозга выявлен гемофагоцитоз, что наряду с гиперферритинемией и повышением «С»-РБ позволило диагностировать синдром активации макрофагов, внутривенное введение тоцилизумаба было неэффективным. Нормализация «С»-РБ и температуры тела, улучшение лабораторных показателей достигнуто при введении анакинры в дозе 200 мг/сутки. В дальнейшем переведена на терапию канакинумабом 150 мг 1 раз в 4 недели, которую получала 4 месяца – лихорадка, миалгии и сыпь не беспокоили. После отмены препарата рецидивов заболевания не было. В связи с неоднозначностью клинической картины и несоответствием состояния критериям моногенных форм диагноз сформулирован как недифференцированное АВЗ, рекомендован повторный анализ полногеномного секвенирования и исследование экспрессии интерферон-зависимых генов.

Этот клинический случай демонстрирует также, что иногда единственным аргументом в пользу АВЗ является эффективность проводимой терапии

колхицином и/или антицитокиновыми средствами. Данный вопрос также проиллюстрирован далее (см. наблюдение 8).

Как видно из приведенных клинических наблюдений при квалификации результатов генетических исследований сохраняют приоритет данные клинического обследования. Наши наблюдения показали, что неопределенный клинический фенотип может быть в некоторой степени результатом адаптации организма к АВЗ. В таком случае важен анализ дебютных клинических проявлений – по ним становится видно, что в начале заболевания пациент мог бы быть отнесен к группе типичного фенотипа. Приводим клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение 5

У пациента 60 лет, армянина, в детском возрасте были отмечены 3 эпизода острых болей в животе с признаками раздражения брюшины, лихорадкой и повышением СОЭ. Состояние расценивали как острую кишечную инфекцию, проводили спазмолитическую, дезинтоксикационную, антибактериальную терапию с эффектом. Приступы повторялись раз в 1-3 месяца, после третьего выполнена аппендэктомия, после которой симптомы не беспокоили. С 47 лет установлен сахарный диабет 2 типа – гликемию и уровень гликированного гемоглобина контролировал нерегулярно. С 54 лет определялось повышение уровня креатинина в крови до 140 мкмоль/л (pСКФ по СКD-EPI 2021 51,5 мл/мин/1,73м² – ХБП С3а), с того же времени протеинурия до 4 г/сут. При биопсии почки выявлена картина диабетической нефропатии. В дальнейшем регулярно не обследовался, периодически фиксировались повышенные уровни «С»-РБ – до 10-15 мг/л, креатинин не определяли. В 59 лет в связи с сохранением нефротического синдрома и нарастанием азотемии (креатинин 416 мкмоль/л – ХБП С5) впервые обратился в Клинику им. Е. М. Тареева – выполненная биопсия прямой кишки показала наличие масс амилоида, при МГТ определена патогенная замена M694V в гетерозиготном состоянии, уровень «С»-РБ 21-14-16 мг/л. Пациенту был установлен диагноз ПБ, рекомендовано начало терапии колхицином и мониторинг уровня «С»-РБ. Принимая во внимание выраженное нарушение

функции почек, у пациента с в основном субклиническим воспалением в рамках АВЗ, в дальнейшем рекомендована терапия антицитокиновыми препаратами.

Анализ дебютных проявлений АВЗ в когорте показал, что частые краткосрочные приступы в дебюте заболевания были характерны для 98 (67%) из 146 пациентов Группы 1 против 18 (20,45%) из 88 аналогичных случаев в группе 2 ($p < 0,001$). В Группе 2 чаще встречался дебют АВЗ с диареей – у 8 пациентов (9%, $p = 0,033$) и в дальнейшем у 4 из них диарея оказалась предиктором формирования воспалительного заболевания кишечника; в Группе 1 диарейный дебют отмечался у 4 пациентов (2,74%). Среди кожных проявлений в начале АВЗ в Группе 2 несколько чаще встречались макулопапулезные высыпания (у 16 из 28, 57%), в Группе 1 – у 8 из 20 (40%, $p = 0,002$).

Дальнейшее течение заболевания могло быть различным: если в Группе 1 стереотипные атаки повторялись с различной частотой, то в Группе 2 наряду с непрерывным активным течением заболевания (у 14) заболевание могло протекать стерто. У 4 вообще не было симптомов и только повышение маркеров воспаления указывало на персистенцию воспаления, а у 6 боли в животе и суставах были незначительными, у 3 после активного дебюта с частыми атаками наступила длительная многолетняя ремиссия заболевания. В итоге у 17 пациентов (19,3%) из Группы 2 течение заболевания осложнилось АА, причем именно выявление масс амилоида различной локализации послужило поводом для поиска АВЗ. Приводим такое клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение 6

Пациента Р. с 30 лет беспокоили эпизодические до 1-2 раз в месяц краткосрочные (до 3-5 дней) артралгии в крупных суставах ног, не сопровождавшиеся гиперемией, отечностью и покраснением суставов. Предполагали ревматоидный артрит, не было поражения мелких суставов кистей и стоп, характерных рентгенологических изменений, в крови отсутствовал ревматоидный фактор, эта диагностическая концепция была отвергнута, рекомендована симптоматическая терапия НПВС, однако значительной

потребности в лечении анальгетиками в течение 30 лет не было. При динамическом наблюдении не определялось эрозивно-деструктивных изменений в суставах, ревматоидный фактор количественно в референтных пределах, «С»-РБ не определяли. В ноябре 2020 года в возрасте 62 лет впервые отмечено нарастание уровня креатинина до 2091 мкмоль/л, которое связали с перенесенной инфекцией COVID-19 – начата заместительная почечная терапия гемодиализом. При дообследовании определялся нефротический синдром – протеинурия 3,7 г/сутки, альбумин 16 г/л. В январе 2021 года выполнена биопсия почки, выявившая массы амилоида со свечением лямбда легких цепей иммуноглобулинов. Проведенное обследование исключило гематологические причины состояния – моноклональной секретиции не было, пункция костного мозга без патологии. В это время «С»-РБ 182-35 мг/л, ферритин 1830-1118 мкг/л в отсутствие клинических проявлений воспаления. В июне 2022 года впервые обратился в Клинику им. Е. М. Тареева – при исследовании панели на 5 генов АВЗ выявлен патогенный вариант Met694Val в гене *MEFV*. При ежемесячном мониторинге значений «С»-реактивного белка, включая высокочувствительную методику, в течение 2022 года фиксировали постоянно повышенные значения: 9,2-17,1-10,4-8,64-6,72 мг/л. По итогам госпитализации в ноябре 2022 года был установлен заключительный диагноз суставной формы периодической болезни, осложненной амилоидозом. С целью подготовки к трансплантации почки назначен блокатор ИЛ-1 канакинумаб 150 мг п/к 1 раз в 4 недели. В результате терапии за вторую половину 2023 года при ежемесячном контроле не было зафиксировано уровня вч-«С»-РБ выше 3 мг/л. Нормализация воспалительной активности позволила в ноябре 2024 года выполнить пациенту успешную аллотрансплантацию трупной почки. Продолжена терапия канакинумабом – при контроле в динамике через 12 месяцев уровни «С»-РБ стойко нормальные, функция трансплантата удовлетворительная.

Несмотря на существенные клинические различия между Группами 1 и 2 и впечатление о менее активном течении АВЗ в случае неопределенного фенотипа заболевания, частота наиболее грозного осложнения АВЗ вторичного АА-

амилоидоза, в том числе нефротического синдрома и ХБП 5 стадии, в обеих группах была сопоставима (Таблица 7).

Таблица 7 – Основные осложнения в группах сравнения пациентов с АВЗ

Признак	Группа 1, n=146	Группа 2, n=88	p*
Амилоидоз, n (%)	37 (25,3)	24 (27,3)	0,748
Нефротический синдром в анамнезе, n (%)	28 (19,1)	16 (18,2)	0,851
Развитие ТПН, n (%)	19 (13)	16 (18,2)	0,283
Начало поиска АВЗ после обнаружения амилоида, n (%)	18 (12,3)	17 (19,3)	0,147
Длительность АВЗ до развития АА, лет, Ме	19,6 (13,5; 33,1)	11,2 (3,5; 38,2)	0,182
Длительность АВЗ до нефротического синдрома, Ме	22,8 (14,7; 34,6)	12,5 (2,9; 27,3)	0,092
Длительность АВЗ до ТПН, Ме	28,7 (18,6; 42,5)	16,7 (6,8; 33,7)	0,108
Примечание: Ме – медиана; АА – амилоидоз типа А; ТПН – терминальная почечная недостаточность			

АА-амилоидоз осложнял течение АВЗ практически у каждого четвертого (26%) пациента в сроки 11-19 лет от начала воспалительного заболевания, в течение 1-3 лет нефропатия прогрессировала до нефротической стадии, а через 4-6 лет достигала терминальной стадии ХБП. Тем не менее, среди пациентов с амилоидозом у половины (57,4%) именно его развитие становилось отправной точкой для поиска и диагностики АВЗ, что говорит об исходной неспецифичности и малосимптомности АВЗ, и, по этой причине, об отсутствии очевидных критериев для его диагностики. Особенно неблагоприятной становится ситуация, когда диагноз АВЗ устанавливают на этапе достижения амилоидной нефропатией терминальной стадии почечной недостаточности. Приводим такое наблюдение.

Клиническое наблюдение 7

Пациентка Г., 1963 года рождения, с 2000 года болеет гипертонической болезнью, постоянную антигипертензивную терапию (АГТ) начала получать только с 2022 года. С того времени отмечено повышение уровня креатинина в сыворотке крови до 150-200 мкмоль/л, гиперурикемия, повышение массы тела (ИМТ 34,8 кг/м²). Впервые госпитализирована в Клинику им. Е. М. Тареева в

августе 2024 года в связи с нарастанием уровня креатинина до 317 мкмоль/л (pСКФ по СКD-EPI 2021 – 14 мл/мин/1,73м²), определением в общем анализе мочи протеинурии 0,19 г/л и сохранением гиперурикемии, ИМТ 36,8 кг/м². Во время госпитализации впервые зафиксировано повышение уровня «С»-РБ до 21,7-33,4-13,8 мг/л, которое было расценено в рамках текущего метаболического синдрома и вероятной инфекции мочевыводящих путей. Выписана с рекомендациями по коррекции нефропротективной и урикостатической терапии. Весной 2025 года протеинурия 3 г/л, уровень креатинина 517 мкмоль/л, «С»-РБ 141 мг/л – начато лечение гемодиализом. Для уточнения характера поражения почек выполнена биопсия, выявившая массы амилоида, негативные по каппа и лямбда легким цепям иммуноглобулинов, при дополнительном иммуногистохимическом исследовании типирован АА. Учитывая отсутствие клинических проявлений системного воспаления в течение жизни и отрицательные результаты иммунологического обследования (АНФ, РФ, АЦЦП, АНЦА), исключены инфекционные и гематологические причины состояния. В дальнейшем пациентке выполнено секвенирование полного экзона, выявившее вариант неясного значения p.Arg121Gln (R92Q по базе Infevers) в гене *TNFRSF1A*, для которого также не было однозначных данных о патогенности в базе ClinVar. Мониторинг уровней «С»-РБ в динамике определял стойко повышенные значения в отсутствие каких-либо клинических проявлений – 6,7-5,9-25,5-15,4 мг/л. Осенью 2025 года пациентке с диагнозом недифференцированное АВЗ, вероятный TRAPS-синдром рекомендовано начало терапии ГИБП, препаратом выбора являлся канакинумаб.

Кривые вероятности развития амилоидоза с увеличением длительности АВЗ представлены на Рисунке 11.

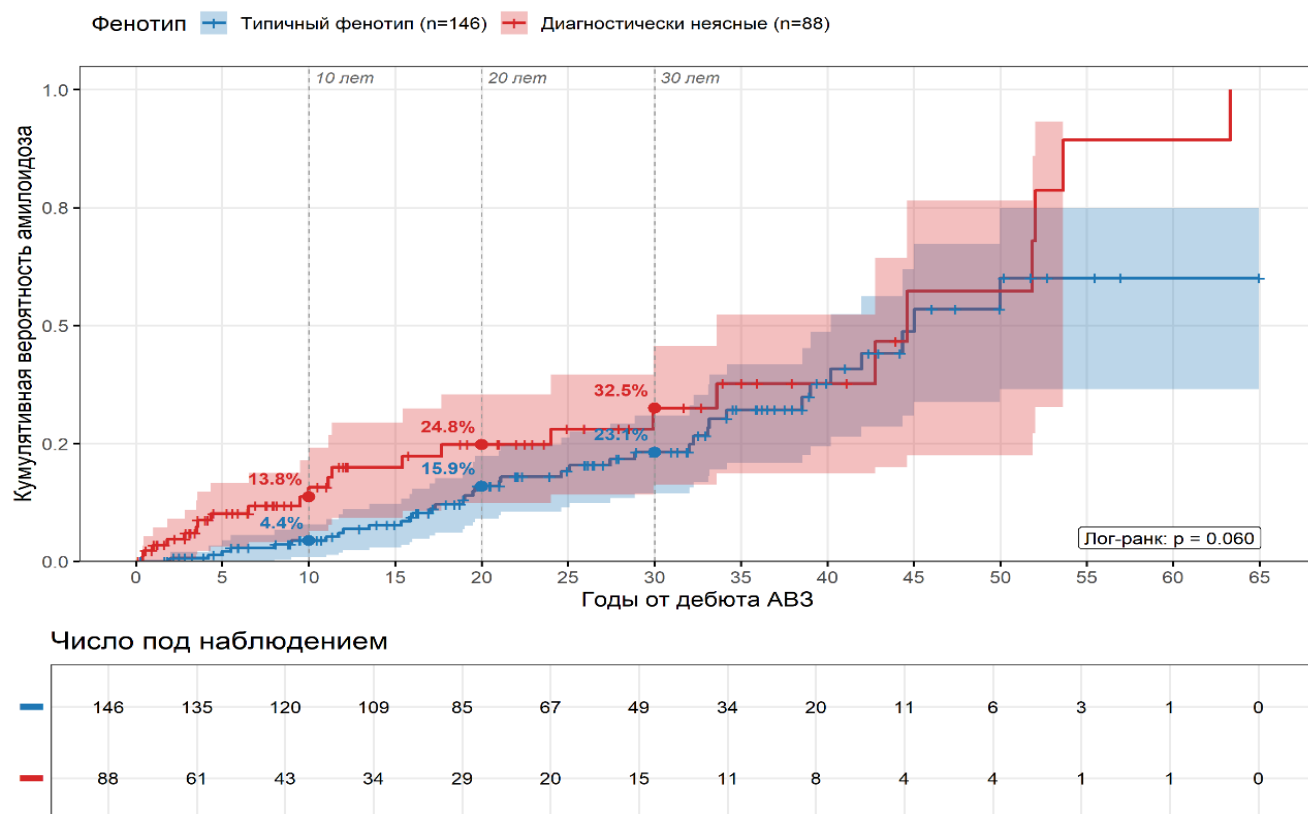


Рисунок 11 – Кумулятивная вероятность амилоидоза в зависимости от длительности АВЗ и фенотипа, метод Каплана-Майера, n=234

Кумулятивная вероятность развития АА-амилоидоза составила 7,7 % (95% ДИ 4,0; 11,3) к 10 годам и 26,3 % (95% ДИ 18; 33,2) к 30 годам от дебюта АВЗ, при этом различие между группами не достигло статистической значимости (лог-ранговый тест $\chi^2=3,55$, $p=0,060$; HR 1,64, 95% ДИ 0,98-2,75, $p=0,062$).

На риск амилоидоза влиял возраст дебюта АВЗ, о чем свидетельствовали значения мгновенного риска более 1 (HR=1,04 на год заболевания, 95 ДИ 1,03-1,07), заметнее всего эти различия видимы при ранжировании возраста дебюта на категории «детский/молодой/взрослый» – лог ранговый тест для групп <18 лет, 18-40 лет, >40 лет: $\chi^2=23,96$, $p<0,001$ (Рисунок 12). По сравнению с пациентами, имевшими дебют до 18 лет, риск развития амилоидоза при дебюте в 18–40 лет был выше (HR=2,39; 95 % ДИ 1,35-4,24; $p=0,003$), и еще выше при дебюте после 40 лет (HR=6,85; 95 % ДИ 2,71-17,31; $p<0,001$)

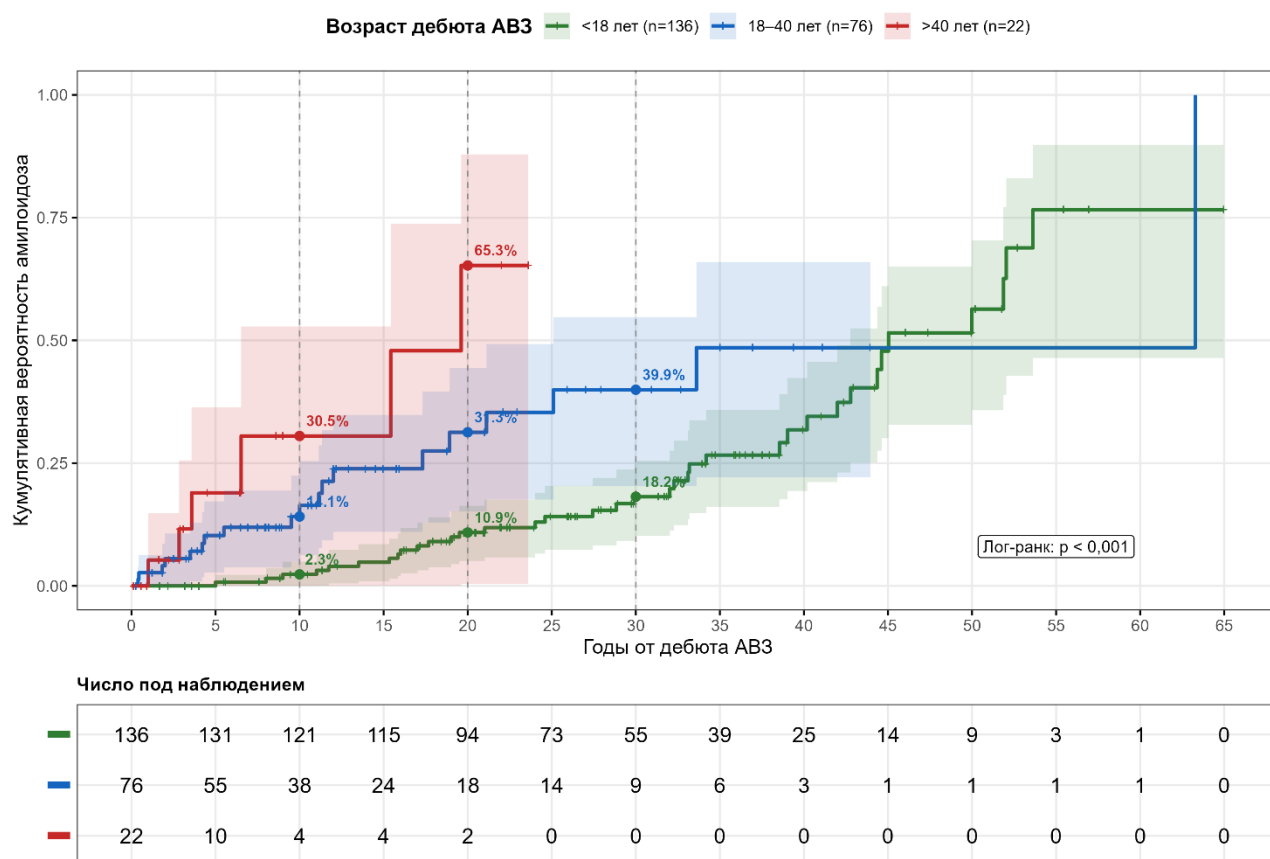


Рисунок 12 – Кумулятивная вероятность амилоидоза в зависимости от длительности АВЗ и ранжированного возраста дебюта, метод Каплана-Майера, $n=234$

Таким образом, нередкое развитие амилоидоза в исходе длительного многолетнего течения АВЗ и вероятность осложнения его амилоидозом даже у лиц без признаков клинически очевидной активности АВЗ указывает на существенную недооценку важности малосимптомных форм АВЗ. В частности, у лиц с малосимптомным течением АВЗ особую важность приобретает необходимость тщательного активного мониторинга показателей воспаления.

3.4 Подходы к оценке активности аутовоспалительных заболеваний

Поскольку развитие АВЗ связано с патологией врожденного иммунитета, непосредственными маркерами активности которого являются реактанты острой фазы воспаления, и прямое физическое участие одного из них (SAA) определяет

возможность осложнения АВЗ амилоидозом, мониторинг этих маркеров является важной задачей контроля активности АВЗ.

Концентрации высокочувствительного «С»-реактивного белка и SAA были оценены у 63 пациентов с различными АВЗ из основной группы исследования и у 21 здорового добровольца (суммарно 84 измерения). В группу контроля вошли 13 женщин и 8 мужчин без зарегистрированных хронических заболеваний в возрасте от 19 до 52 лет – медиана 28 (26; 46) лет. В основную группу исследования БОФ включены 48 пациентов м-АВЗ с генетически подтвержденными ПБ (n=47) и CAPS (n=1). У двух пациентов с ПБ также определялось носительство HLA-B27 с проявлениями сакроилиита и воспалительной болью в спине в рамках АС, по одному случаю сочетания ПБ с псориазом и подагрой. У остальных 15 пациентов диагностированы поливалентные формы АВЗ (немоногенные АВЗ, н-АВЗ): у 3 пациентов найдено сочетание носительства вариантов в генах *MEFV* и *NLRP3*; у 2 носительство варианта *MEFV* сочеталось с подагрой (n=1) и ВЗК (n=1); еще у 4 диагностирована подагра; у 3 – HLA-B27-позитивный АС, в том числе в сочетании с кожным псориазом (n=1) и подагрой (n=1); у 1 – псориатический артрит и подагра; у 1 – синдром Шницлер и у 1 – болезнь Стилла (Таблица 8). Таким образом, группа исследования БОФ была репрезентативной по отношению к основной когорте исследования. Группа контроля была сопоставима по возрасту ($Z=1,983$, $p>0,05$) и показателю ИМТ ($Z=1,834$, $p>0,05$) с основной группой исследования БОФ.

Таблица 8 – Характеристика пациентов с АВЗ, которым были определены концентрации белков острой фазы, n=63

Признак	м-АВЗ, n=48	н-АВЗ, n=15	p*
Мужчины, n (%)	30 (62,5)	10 (66,6)	0,77
Возраст на момент включения, лет, Ме	38 (30,5; 47)	46 (36; 61)	0,032
Медиана возраста начала АВЗ, лет, Ме	9,5 (4; 19)	25 (18; 40)	0,002
Возраст клинического диагноза, лет, Ме	26 (14,5; 35,5)	41 (27; 50)	0,008
Концентрация SAA, мг/л, Ме	0,7 (0,3; 9,6)	6,3 (0,5; 51,4)	0,123

Продолжение Таблицы 8

Концентрация вч-«С»-РБ, мг/л, Ме	4,2 (1,5; 11,3)	4,1 (0,8; 21,9)	0,784
Носительство вариантов <i>MEFV</i> , n	47	5	<0,001
HLA-B27, n	2	3	0,067
<i>NLRP3</i> , n	1	3	0,033
Амилоидоз, n	20	6	0,577
ИМТ, кг/м2, Ме	25,4 (22,2; 28,1)		
Оценка тяжести болезни м-AB3 по Pras et al.**, Ме	8 (6; 9)		
Лихорадка, n	11		
Субфебрилитет, n	18		
Абдоминалгии, n	18		
Торакалгии, n	8		
Полисерозит, n	7		
Артралгии, n	23		
Острые артриты, n	15		
Миалгии, n	10		
Тошнота и рвота, n	9		
Диарея, n	13		
Сыпь, n	6		
Вовлечение органа зрения, n	4		
Вовлечение органа слуха, n	1		
Примечания: * – учитывая количество пациентов для оценки статистической значимости использован точный критерий Фишера, критерий Манна-Уитни; ** – оценка выполнена для 47 пациентов с м-AB3; м-AB3 – моногенные аутовоспалительные заболевания; н-AB3 – немонагенные аутовоспалительные заболевания; Ме – медиана; н/о – не оценивали			

Концентрации белков не отличались в подгруппах м-АВЗ и н-АВЗ ($Z=-1,541$, $p=0,123$ для SAA и $Z=0,274$, $p=0,784$ для вч-«С»-РБ) и в среднем варьировали в диапазоне от нормальных до умеренно повышенных значений.

Клинические проявления АВЗ оценивали в течение 3 месяцев до забора крови. Пациентов чаще беспокоили суставно-мышечные проявления: артралгии ($n=23$), которые у 15 сопровождались признаками активной экссудации (отечность, гиперемия, местная гипертермия) в рамках артрита, а также миалгии. Нередко отмечались также лихорадка, субфебрилитет, боли в животе и груди, в том числе в сочетании во время приступа или обострения АВЗ. Реже всего выявляли поражение со стороны органов зрения ($n=4$) и слуха ($n=1$), при этом поражение глаз по типу увеита чаще возникало в подгруппе поливалентных АВЗ (у 3 против 1, методом точного критерия Фишера $p=0,039$) с носительством мутаций в гене *NLRP3*.

У 26 пациентов (41,2%) течение АВЗ осложнилось АА-амилоидозом, что было подтверждено морфологически. У этих пациентов регистрировались более высокие уровни высокочувствительного «С»-РБ (8,65 (2,7;17,6) мг/л, против 2,7 (0,9;6,9) мг/л у лиц без амилоидоза, $U=297,5$, $Z=-2,555$, $p=0,011$), однако для SAA (4,71 (0,5;44,6) мг/л у лиц с амилоидозом и 0,62 (0,3;7,8) мг/л у лиц без амилоидоза) значимые различия отсутствовали ($U=370$, $Z=-1,543$, $p=0,123$). По-видимому, это связано с большей чувствительностью SAA к малому воспалению.

Повышенные уровни «С»-РБ и SAA были связаны также с активностью АВЗ, оцененной по разработанному индексу активности АВЗ (Таблица 9). У 17 пациентов со значением более 5 баллов (активная болезнь) уровень «С»-РБ составил 17,6 (5,4-30,1) мг/л, а SAA 32,9 (6,9-84,9) мг/л, что было достоверно выше, чем у лиц с низкой активностью (соответственно 2,7 (0,9-6,9) мг/л и 0,57 (0,2-4,2) мг/л) и в контрольной группе (соответственно 0,57 (0,24-1,4) мг/л и 0,45 (0,1-0,72) мг/л). Попарное сравнение показало также статистически значимое различие по обоим реактантам острой фазы между группой неактивной АВЗ и контролем.

Среди здоровых добровольцев максимальное значение вч-«С»-РБ не превышало 2,8 мг/л, в то время как в группе активного воспаления значения варьировали в основном от 3-5 мг/л до 131,5 мг/л (Таблица 10). В группе неактивного заболевания у большинства пациентов регистрировались околонормальные концентрации белка (до 2N, 10 мг/л), однако у 2 вч-«С»-РБ превышал 50 мг/л (высокие значения) – в 1 случае при отсутствии симптомов системного воспаления вероятно связь с установкой центрального венозного катетера (ЦВК), в 1 перенесенная ОРВИ. Уровень SAA в когорте варьировал более широко – от 0,1 мг/л при неактивной болезни до 213,4 мг/л при активной, тогда как в группе контроля максимальное значение составило 1,3 мг/л. Среди пациентов с низкой активностью заболевания также отмечено 2 случая аномально высокого SAA – у пациента с ЦВК и у пациента с кратким эпизодом безболевого синовита коленных суставов, который разрешился накануне забора крови. Не определялось различий между частотой сверхвысоких значений БОФ в группе неактивного и

активного АВЗ ($p=0,452$). Промежуточные значения БОФ (10-50 мг/л) в таблицах не отражены.

Таблица 9 – Содержание БОФ у пациентов с разной активностью АВЗ и в группе контроля

	Контроль, n=21 (1)	Неактивная болезнь, n=46 (2)	Активная болезнь, n=17 (3)
SAA*, мг/л	0,45 (0,1; 0,72)	0,57 (0,2; 4,2)	32,9 (6,9; 84,9)
Кр.Краскела-Уоллиса: H=22,437; p<0,001		**p (1-3) U=35; Z=-4,198; p<0,001 p (2-3) U=152; Z=-3,693; p<0,001 p (1-2) U=314,5; Z=-2,27; p=0,023	
вч-«С»-РБ*, мг/л	0,57 (0,24; 1,4)	2,7 (0,9; 6,9)	17,6 (5,4; 30,1)
Кр.Краскела-Уоллиса: H=34,806; p<0,001		**p (1-3) U=14; Z=-4,816; p<0,001 p (2-3) U=153; Z=-3,678; p<0,001 p (1-2) U=166; Z=-4,278; p<0,001	
Примечание: * – значения представлены в виде медиан с интерквартильным размахом; ** – уровни p1-3 приведены для критерия Манна-Уитни с поправкой Холма			

Таблица 10 – Количество наблюдений с нормальными и высокими значениями БОФ среди пациентов с активным/неактивным АВЗ и в контрольной группе

	Ме, мг/л	Количество нормальных значений	Количество высоких значений
вч-«С»-РБ*			
Группа Контроля, n=21	0,57 (0,24; 1,43)	21 (100%)	0
Группа неактивного АВЗ, n=46	2,7 (0,9; 6,9)	31 (67,4%)	2 (4,3%)
Группа активного АВЗ, n=17	17,6 (5,4; 30,1)	4 (23,5%)	4 (23,5%)
SAA*			
Группа Контроля, n=21	0,45 (0,1; 0,72)	21 (100%)	0
Группа неактивного АВЗ, n=46	0,57 (0,2; 4,2)	35 (76,1%)	2 (4,3%)
Группа активного АВЗ, n=17	32,9 (6,9; 84,9)	4 (23,5%)	6 (35,3%)
Примечание: * – значения представлены в виде медиан с интерквартильным размахом			

С целью выделения наиболее важных показателей активности АВЗ, которые оказывают влияние на уровни БОФ в крови, были сформулированы несколько индекс активности АВЗ, индекс серозита, суставно-мышечный индекс и индекс затяжного течения (Рисунок 13). Индексы носили рабочий характер и предложены нами с исследовательской целью.

Симптомы АВЗ: 0 – нет; 1 – есть	
Л – лихорадка; Суб – субфебрилитет; Абд – абдоминалгии; Тор – торакалгии; М – миалгии; А – артралгии; Ар – артрит; С – сыпь; Ди – диарея; ТР – тошнота и рвота; ВС – вовлечение органа слуха; ВЗ – вовлечение органа зрения.	
Количественные характеристики	
Ч – частота приступов; ОА – острый артрит (количество)	
Длительность симптома (для Абд, Тор, М, А, Ар)	
0 – нет • 1 – 1–3 сут • 2 – 3–7 сут • 3 – более 7 сут	
Формулы индексов АВЗ	
Индекс активности АВЗ (иА-АВЗ) = Л + Суб + Абд + Тор + М + А + Ар + ОА + С + Ди + ТР + ВС + ВЗ	
Индекс серозита (иС) =	Абд × Д _{абд} + Тор × Д _{тор} + С + Ди + ТР
Суставно-мышечный индекс (СМи) =	М × Д _м + А × Д _а + Ар × Д _{ар} + ОА
Индекс затяжного течения (иЗТ) =	Ч × (Д _{абд} + Д _{тор} + Д _м + Д _а + Д _{ар})
Д _х – длительность симптома х по шкале 0–3	

Рисунок 13 – Методика расчета индексов активности АВЗ

На предварительном этапе исследовали и другие индексы, которые, в частности, включали также лихорадку, однако в связи с неэффективностью этих индексов на конечном этапе от них отказались.

Мало влиял на уровни БОФ расчетный иС (Таблица 11), который оценивал наличие абдоминалгий, торакалгий и неспецифических симптомов. В подгруппе активного воспаления у 9 пациентов (53%), а в подгруппе неактивного воспаления у 35 пациентов (76%) на протяжении 3 месяцев до забора крови вообще не было приступов болей в животе и/или в груди, поэтому медиана иС составила 0 баллов в подгруппах. Наоборот, высокие значения иЗТ (>9 баллов), который учитывал длительность серозитов и иных проявлений, а не только их наличие, коррелировали с повышением уровня БОФ, так как увеличение продолжительности и частоты приступов/обострений заболевания увеличивает время циркуляции повышенных концентраций провоспалительных белков.

Таблица 11 – Уровни вч-«С»-РБ и SAA в зависимости от индексов активности и осложнений АВЗ, n=63

Параметр		SAA*, мг/л	p	«C»-РБ*, мг/л	P
Индекс серозита	≤3 баллов, n=56	0,73 (0,3;9,6)	U=153; Z=-0,929; p=0,353	4,03 (1,2;10,7)	U=143,5; Z=-1,137; p=0,255
	>3 баллов, n=7	8,13 (0,2;32,9)		10,0 (1,6;18,5)	
Индекс затяжного течения	≤9 баллов, n=49	0,58 (0,2;6,3)	U=145; Z=-3,265; p<0,001	3,2 (1;8,8)	U=165; Z=-2,935; p=0,003
	>9 баллов, n=14	26,36 (2,2;84,9)		14,04 (4,2;30,1)	
Суставно- мышечный индекс	≤4 баллов, n=48	0,57 (0,2;5,8)	U=128; Z=-3,736; p<0,001	2,95 (0,9;7,3)	U=130; Z=-3,704; p<0,001
	>4 баллов, n=15	44,59 (2,2;84,9)		18,5 (5,4;56)	
Примечание: * – значения представлены в виде медиан с интерквартильным размахом. У пациентов исследовали значения высокочувствительного «C»-реактивного белка					

Суставно-мышечный индекс ограничивался оценкой поражения суставов и мышц, но, как и иЗТ, учитывал длительность этих проявлений. В этой связи значения СМи >4 баллов (n=15) также отличались значимым повышением «С»-РБ (Z=-3,704; p<0,001) и SAA (Z=-3,736; p<0,001). У пациентов с высокой активностью АВЗ медиана СМи составила 10 (6; 17) баллов, однако и в подгруппе неактивного АВЗ, несмотря на медиану 0, у каждого пятого (10 из 46, 21,7%) значения СМи были в диапазоне 1-6 баллов. Поскольку эпизоды артралгий и миалгий распределялись по длительности (краткие, умеренные и длительные) в каждой подгруппе активности равномерно (Таблица 12), то основной вклад в повышение СМи вносили артриты, которые в подгруппе высокой активности отличались скорее затяжным течением (в 2 раза чаще по сравнению с краткими эпизодами).

Таблица 12 – Распределение эпизодов артралгий и миалгий по длительности в подгруппах активности

Длительность эпизодов	Краткие	Умеренные	Длительные
Неактивное течение	1	0	2
Активное течение	5	3	5

Таким образом, выделение групп клинической активности по основным симптомам АВЗ показало значимое увеличение концентраций БОФ в первую очередь в зависимости от длительности симптомов АВЗ, главным образом, по суставно-мышечным проявлениям.

Вч-«С»-РБ и SAA находились в тесной линейной корреляционной зависимости с коэффициентом корреляции 0,704. Уравнение линейной регрессии представлено в формуле (1) и на Рисунке 14.

$$y = 1,141214832 \times x + 3,376710364, \quad (1),$$

где x – «С»-РБ, y – SAA.

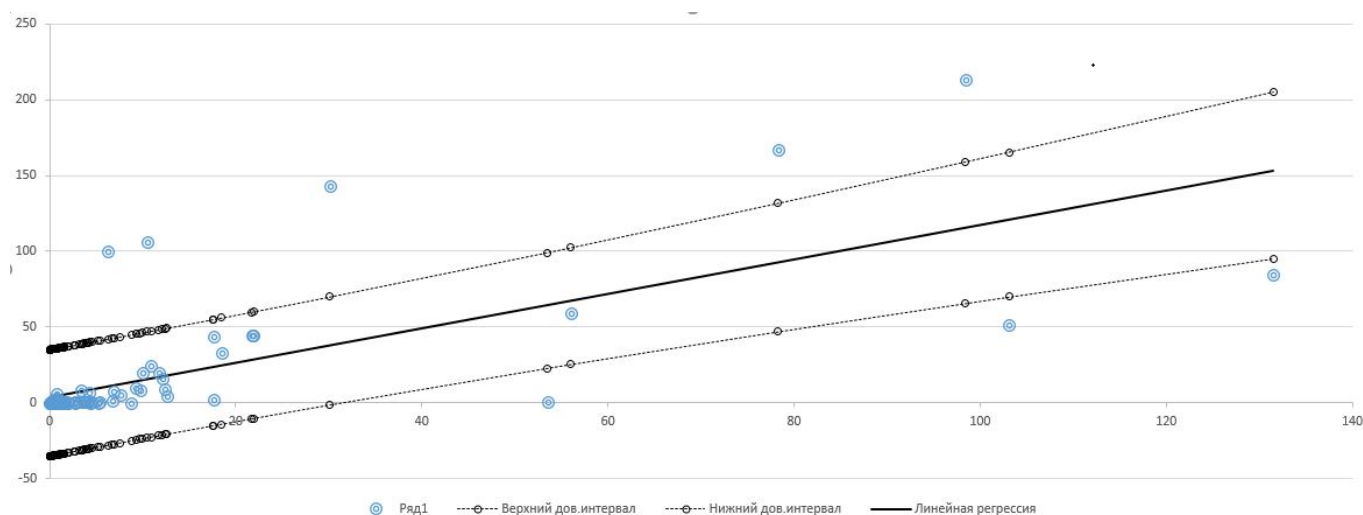


Рисунок 14 – Уравнение линейной регрессии для сывороточных уровней вч-«С»-РБ и SAA

В соответствии с этим уравнением, базальная секреция SAA, будучи в количественном отношении приблизительно в 3 раза выше «С»-РБ, варьирует практически параллельно секреции «С»-РБ (коэффициент $b=1,141214832$) без нарастания разницы между их концентрациями. В то же время линейная модель регрессии оказалась недостаточно адекватной, так как, несмотря на силу корреляционной зависимости и значимость регрессии ($F=80,788$, $p<0,001$), коэффициент детерминации 0,490 свидетельствовал, что данная модель хорошо объясняет лишь половину измерений.

Более сильная корреляционная зависимость ($R=0,982$) была получена при ее приближении полиномом второго порядка (Рисунок 15), формула (2):

$$y = -2,0903 + 2,409 \times x - 0,0125 \times x^2, \quad (2),$$

где x – «С»-РБ, y – SAA.

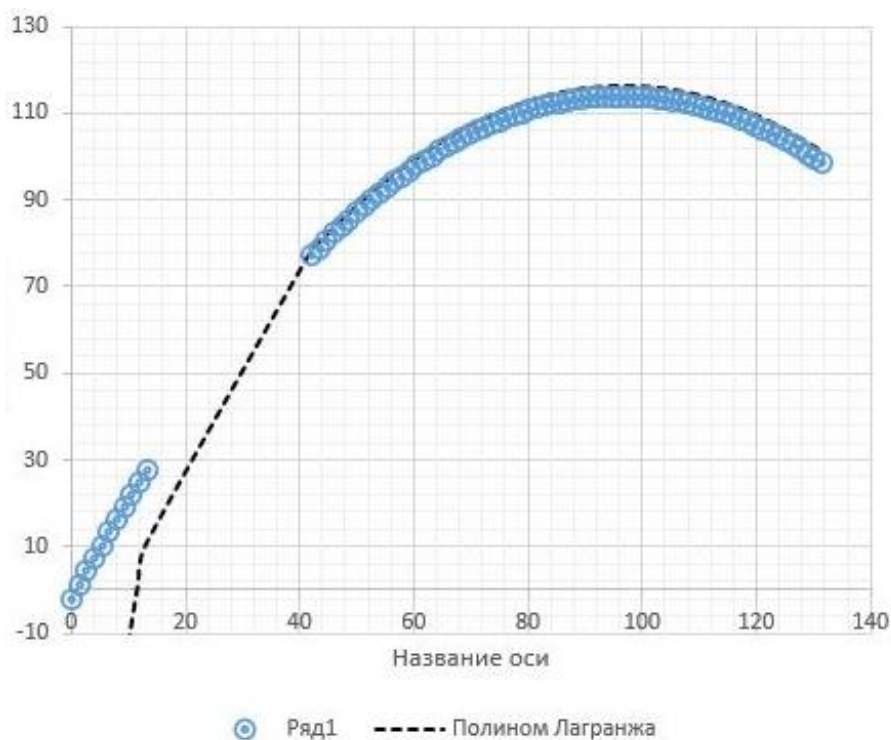


Рисунок 15 – Графическое изображение полиномиальной модели для сывороточных уровней вч-«С»-РБ и SAA

Коэффициент детерминации $R^2=0,963$ указывал на высокую объясняющую способность полученной модели. На достаточность второго порядка полинома указывало соотношение дисперсий модели и остатков 0,384680282, не достигающее критических значений 1,439823098. В полиноме более высокого порядка происходило существенное искажение графика зависимости, и соотношение дисперсий превышало критические значения. Полиномиальная модель доказывала нелинейный характер зависимости между «С»-РБ и SAA. Полином продемонстрировал еще одну закономерность – при значениях вч-«С»-РБ более 100 мг/л дальнейшего нарастания уровня SAA не происходило, что указывало на тенденцию к разрушению связи между изучаемыми параметрами при высоких значениях вч-«С»-РБ. Однако в этом диапазоне мы наблюдали также дополнительные вмешивающиеся факторы – два пациента незадолго до забора крови перенесли ОРВИ, один пневмонию. В связи с более длительной циркуляцией «С»-РБ в крови его уровни могли оставаться повышенными через 10-14 дней после инфекции. Наблюдения были исключены при дальнейшем построении математической модели.

Полиномиальная модель имеет ограничения и не вполне подходит для описания реальных биологических закономерностей. В частности, в проведенном исследовании уравнение полинома указывало на возможность отрицательных значений, что противоречило порогу измерения для обоих БОФ, который равен нулю. В связи с этим была выбрана математическая модель степенной функции с дробным значением степени. Подбор наибольшего уровня корреляции ($R=0,860$, $R^2=0,741$) оценочным методом по Гауссу-Ньютону по итогам 3 итераций с критерием сходимости 0,0000001 позволил обосновать модель с дробным показателем степени $9/8$, формула (3), доминирование числителя над знаменателем дроби позволило достичь выпуклости кривой вниз, что визуально лучше соответствовало распределению показателей на графике):

$$SAA=1,22263 \times \text{«С»-РБ}^{(9/8)}. \quad (3)$$

Методом наименьших квадратов показано, что дисперсия модели в 273 раза превышала дисперсию исключенных из модели остатков (F-критерий Фишера 273,321, $p<0,001$), корреляции между предсказанными значениями и остатками отсутствовали, в то время как наблюдаемые и предсказанные значения коррелировали, распределение остатков приближалось к нормальному (Рисунок 16). Коэффициент детерминации R^2 указывал, что данная модель может объяснить не более 74% корреляций в измерениях.

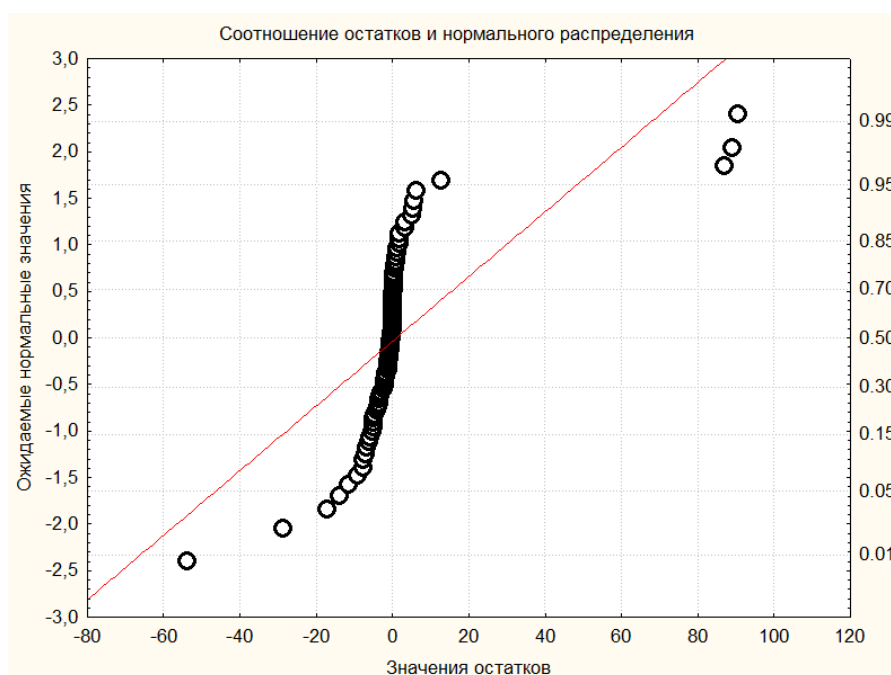


Рисунок 16 – Характеристика распределения остатков модели взаимодействия SAA и вч-«С»-РБ, формула (3)

Принимая во внимание, что взаимосвязь между SAA и «С»-РБ попадала под влияние таких факторов как персистирующий затяжной характер обострений АВЗ, особенно с наличием длительных артритов, в модель были включены соответствующие индексы (иЗТ, СМи), формула (4):

$$SAA = 0,979502 \times \text{«С»-РБ}^{(9/8)} + 0,164452 \times \text{иЗТ} \times \text{СМи}. \quad (4)$$

Такая модификация привела к увеличению коэффициента корреляции ($R=0,898$) и объяснительной силы модели ($R^2=0,806$), улучшилась статистика дисперсии невключенных в модель остатков.

Сходный эффект был получен при замене СМи и иЗТ на индекс шкалы тяжести ПБ по Pras ($n=47$), которая учитывала баллы как за острые, так и за длительно текущие хронические артриты (Рисунок 17):

$$SAA = 1,27792 \times \text{«С»-РБ}^{(9/8)} + 0,215195 \times \text{Pras}. \quad (5)$$

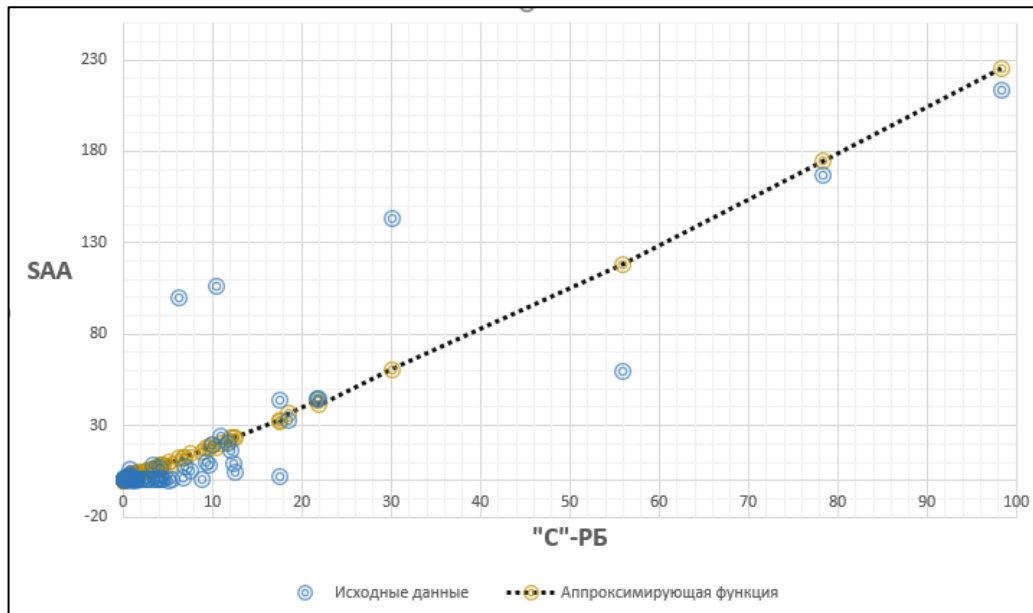


Рисунок 17 – Графическое изображение модели с дробным показателем степени и добавлением значений шкалы Pras

Коэффициент корреляции этой модели превысил 90% (0,908), а коэффициент детерминации составил $R^2=0,824$ и указывал на объяснительную способность модели в 82% измерений (F-критерий Фишера 135,464, $p<0,001$). Таким образом, для пациентов с ПБ математической моделью описания связи между «C»-РБ и SAA является формула (5), для остальных случаев АВЗ, по нашему мнению, предпочтительно применение формулы (4).

Модели (4) и (5) являются базовыми для описания закономерностей взаимосвязи между секрецией вч-«C»-РБ и SAA. Исследование этих моделей показало, что базальная секреция вч-«C»-РБ и SAA является приблизительно одинаковой, так как коэффициенты-множители уровня вч-«C»-РБ в уравнении практически равны единице (для уравнения (4) – 0,979502, в уравнении (5) – 1,277920), что согласуется с линейной моделью. При этом фактор затяжного артрита, измеренный индексами ИЗТ и СМи, не вносил существенного вклада в базальный уровень (соответственно +0,164452 или +0,215195). По мере повышения концентрации обоих белков в крови между ними возникает расхождение в сторону преобладания уровней SAA.

Анализ распределения значений БОФ в группах активности показал, что соотношение SAA к вч-«C»-РБ начинает превышать единицу (SAA количественно

становится больше «С»-РБ) после перехода порога 5 мг/л, а при значениях SAA более 10 мг/л его уровень выше вч-«С»-РБ в 2 раза (Рисунок 18).

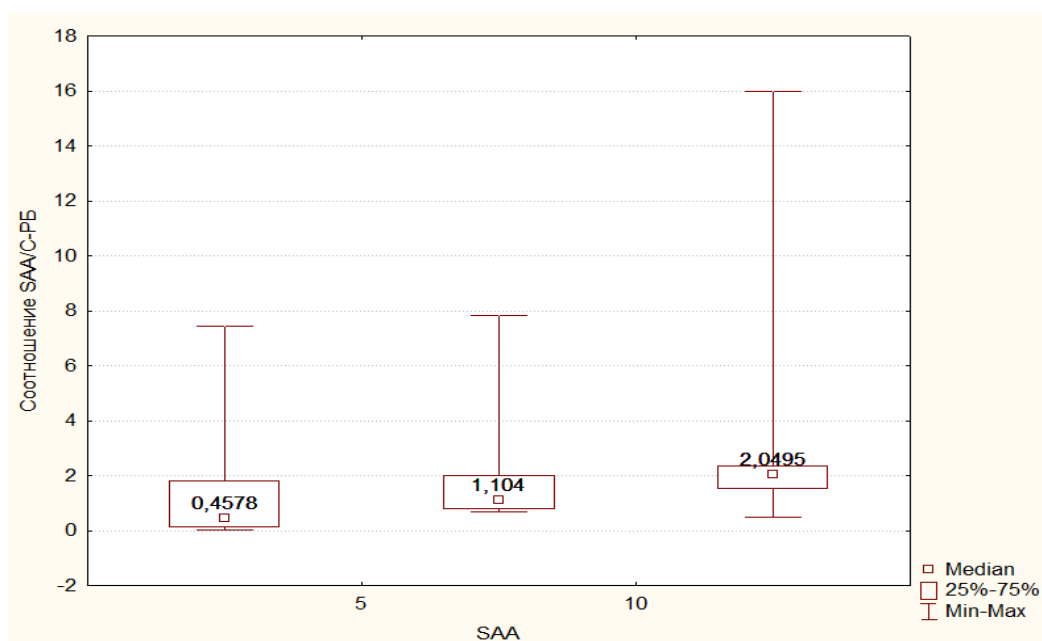


Рисунок 18 – Соотношение SAA/вч-«С»-РБ в зависимости от повышения в крови SAA

В связи с этим важное значение имело определение точки перегиба графика модели 5, после которой происходит переключение модели на преимущественное повышение SAA, что характеризует начало воспалительной реакции, в том числе с высоким риском амилоидогенеза.

Изучение математических свойств модели показало, что график функции характеризовался монотонно восходящим характером и выпуклостью кривой вниз. Последнее являлось графическим выражением тенденции к преобладанию секреции SAA. Анализ первой производной показал, что перелом графика к возрастанию (смена знака производной с -7,7689 на +12,8469 (4) и с -10,1358 на +16,76087971 (5)) в обеих моделях происходит в диапазоне 0,8-1,13 мг/л, в этой же зоне обнуляется вторая производная (соответственно от -52,2439 к +738,5536 (4) и от -68,1606 к +963,5636 (5)), что является указанием на точку перегиба графика в данном диапазоне.

Значение вч-«С»-РБ 2 мг/л обладало высокой диагностической эффективностью при различении активного воспаления от его отсутствия (Таблица 13). Снижение порога до 1 мг/л сопровождалось повышением чувствительности до 94%, однако резко снижалась специфичность (62%). При уровне вч-«С»-РБ 5 мг/л каждый пятый (4 из 17) пациент с клинически-активным воспалением оказывался в группе с «нормальным» значением «С»-РБ.

Таблица 13 – Уровни вч-«С»-РБ у пациентов с различной активностью АВЗ и операционные параметры их оценки

	Активное АВЗ	Здоровые		
«С»-РБ >1 мг/л	16	8	Se=0,94	ОтП(+)=2,47
«С»-РБ ≤1 мг/л	1	13	Sp=0,62	ОтП(-)=0,10
«С»-РБ >2 мг/л	15	2	Se=0,88	ОтП(+)=9,26
«С»-РБ ≤2 мг/л	2	19	Sp=0,90	ОтП(-)=0,13
«С»-РБ >5 мг/л	13	0	Se=0,76	ОтП(+)=33,0*
«С»-РБ ≤5 мг/л	4	21	Sp=1	ОтП(-)=0,26
«С»-РБ >10 мг/л	10	0	Se=0,59	ОтП(+)=25,7*
«С»-РБ ≤10 мг/л	7	21	Sp=1	ОтП(-)=0,43

Примечание: * – для расчета при отсутствии ложноположительных результатов применена поправка Холдейна: добавление 0,5 в каждую ячейку; Se – чувствительность, Sp – специфичность, ОтП(+) – отношение правдоподобия положительного результата, ОтП(-) – отношение правдоподобия отрицательного результата

В представленной когорте и среди группы контроля в пределах нормального диапазона значений оба БОФ демонстрировали в основном линейный характер взаимодействия. Диапазон 1-5 мг/л для вч-«С»-РБ является недостаточно изученным, однако общепринятое референсное значение для обычного и вч-«С»-РБ до 5 мг/л стало причиной пропуска активного воспаления у части пациентов АВЗ.

3.5 Модель классификации патогенетических особенностей аутовоспалительных заболеваний по клиническим данным. Цели генетического исследования при аутовоспалительных заболеваниях

Проведенный клинический анализ показал, что главной сложностью в диагностике АВЗ является наличие обширной гетерогенной группы наблюдений с

неопределенным клиническим фенотипом. Объективной основой такого фенотипа является сложность и многокомпонентность воспаления, в то время как типичные клинические варианты обычно эквивалентны механизму инфламмасомопатии в рамках ПБ или криопиринопатий.

В то же время типичные проявления не всегда однозначно указывают на инфламмасомопатию, могут сочетаться с признаками интерферонопатий или даже аутоиммунными заболеваниями с активацией В-лимфоцитов, возможно вторичной. Так, у одной пациентки с типичным синдромом Макла-Уэллса (крапивница, нейросенсорная тугоухость, вторичный АА-амилоидоз) отмечались признаки антифосфолипидного синдрома – невынашивание беременности, в плаценте находили тромбозы и некрозы, пациентка жаловалась на стенокардию, излеченную затем антикоагулянтами, в крови выявляли несколько повышенные титры антифосфолипидных антител и антител к двуспиральной ДНК. Тем не менее, лечение инфламмасомопатии у пациентки с помощью блокаторов ИЛ-1 позволило полностью компенсировать не только криопиринопатию, остановить прогрессирование амилоидоза, но и обеспечить нормальное протекание следующей беременности с рождением ребенка в срок с хорошими показателями по шкале Апгар.

Выше (Таблица 6) было показано, что среди пациентов Группы 1 с типичными проявлениями АВЗ неспецифические артралгии встречались почти в 2 раза чаще, чем острые артриты, частота хронических эрозивных артритов, нехарактерных для инфламмасомопатий, варьировала в диапазоне 4-7%. Интересно, что у каждого четвертого выявляли разнообразные варианты кожного поражения – при этом типичная рожеподобная эритема выявлялась лишь у 8,2%. Наконец, среди пациентов Группы 1 с ПБ у 59 (59/134, 44%) отмечалась колхицинорезистентность, которая с учетом антинеитрофильной и антимакрофагальной направленности колхицина является косвенным указанием на сложный поливалентный характер воспаления. По нашим данным назначение колхицинорезистентным больным блокаторов ИЛ-1 позволяет решить проблему лечения у 2/3 пациентов, а у трети – нет [9]. Последнее указывает, что в патогенезе

воспаления в таких случаях имеет значение не только инфламмасомопатия. С другой стороны, у пациентов с ПБ из Группы 2 колхицинорезистентность, встречалась часто, хотя значимо не различалась между фенотипами (у 11 из 18, 61,1%, $p=0,173$), при этом число колхицинчувствительных было велико – 7 (38,9%). В целом по группе у большинства выявляли выраженную лихорадку (у 60, 68,2%) и острые артриты (у 38, 43,2%), встречались также перитониты (у 6, 6,8%). Таким образом, принадлежность пациента к Группе 1 еще не доказывает инфламмасомопатию, также, как принадлежность к Группе 2 не исключает этот тип аутовоспаления.

В настоящее время основным способом доказательства патогенетического варианта воспаления является выявление генетических нарушений в соответствующих метаболических (в том числе цитокиновых) каскадах. Этот подход заложен в современных классификационных критериях Eurofever/PRINTO, согласно которым пациентов с 4 основными м-AB3 разделяют в зависимости от результатов генетического исследования на лиц-носителей подтверждающего генотипа и лиц с неподтверждающим генотипом. Сами критерии разработаны для создания однородных групп пациентов в клинических исследованиях, однако нашли широкое применение в рутинной практике. Подтверждающий генотип скорее указывает на инфламмасомопатию, таким генотипом считают носительство патогенных/скорее патогенных мутаций в гене *MEFV* в гомозиготном/компаунд-гетерозиготном состоянии, в гене *NLRP3* и *TNFRSF1A* патогенная/скорее патогенная мутация может быть в гетерозиготном состоянии для подтверждающего генотипа. Пациентов с мутациями в гене *MVK* в исследовании не было.

Носительство неподтверждающего генотипа указывает скорее на альтернативный патогенез воспаления, в котором носительство выявленной мутации не обязательно связано с ведущим воспалительным паттерном. По итогам генетического исследования в других генах могут выявляться также дополнительные мутации, способные индуцировать AB3 – в этом случае AB3 в нашем исследовании считали полигенным. К полигенным относили также случаи

сочетания мутаций в генах, ответственных за АВЗ с экспрессией HLA-B27 и/или HLA-B51. Полигенные АВЗ включали в более широкий круг поливалентных АВЗ, в патогенезе которых могут участвовать иные, в том числе приобретенные факторы, определяющие множество механизмов в развитии воспаления. Например, при TRAPS-синдроме первичный генетический дефект связан с мутацией в гене рецептора ФНО- α , однако показано также значение ИЛ-1-зависимой инфламмасомопатии и, по-видимому, интерферонопатии.

Реализация носительства подтверждающего генотипа в виде клинических проявлений моногенного АВЗ являлась достаточным подтверждением ведущего значения инфламмасомопатии. Если даже при подтверждающем генотипе клинические проявления не соответствуют типичному АВЗ, то в этом случае приходится констатировать поливалентный вариант АВЗ.

Таким образом, мы исходили из взаимозависимости клинических проявлений и генетических нарушений: при обнаружении генотипа *MEFV*, *NLRP3* и соответствии клиническим критериям ПБ и CAPS пациента относили к подгруппе инфламмасомопатии, иначе распределяли в подгруппу поливалентного АВЗ, включая пациентов, которым МГТ не было выполнено. Такое разделение дало возможность методом XGBoost построить модель классификации воспалительного паттерна по клиническим особенностям заболевания. Понимание воспалительного механизма по фенотипическим особенностям, в свою очередь, позволило предложить подходы к планированию объема генетического исследования при подозрении на АВЗ.

Учитывая предыдущий клинический анализ, основными отличительными чертами инфламмасомопатии были наличие перитонита, плеврита, кратковременной лихорадки, в случае ПБ также этногеографическая принадлежность к средиземноморскому ареалу, наличие заболевания в семье. Было показано, что типичная инфламмасомопатия начинается в более раннем возрасте. Альтернативные перитониту абдоминалгии, артралгии, миалгии, тонзилофарингиты, различные поражения кожи в большей мере характеризовали неопределенный фенотип АВЗ. Поскольку интерпретация клинических

проявлений, в особенности, суставно-мышечных, во многом зависела от уровня реактантов острой фазы воспаления, помимо описанных выше параметров в модель был включен также уровень «С»-реактивного белка в межприступный период.

Распределение пациентов в итоговых подгруппах указано в Таблице 14. Среди пациентов Группы 1 с типичным фенотипом АВЗ у 13 (8,9%) было диагностировано поливалентное АВЗ вследствие выявления мутаций в нескольких генах и/или сопутствующих клинических признаков иных воспалительных паттернов. С другой стороны, 20 (22,7%) пациентов из группы неопределенного фенотипа оказались в подгруппе инфламмасомопатии по механизму, так как были носителями соответствующего генотипа и клинические проявления у них, хотя и не проявлялись достаточно ярко на этапе первичной диагностики, не противоречили портрету м-АВЗ.

Таблица 14 – Распределение пациентов Группы 1 и Группы 2 по механизму АВЗ

	Инфламмасомопатия	Поливалентное АВЗ
Группа 1	133	13
Группа 2	20	68

Полученная таблица распределения служила выходной информацией, по которой модель определяла взаимосвязи между предикторами и конечным паттерном воспаления. С каждым новым усложнением алгоритма, то есть с добавлением схемы классификатора (дерева решений), алгоритм учитывал предыдущие ошибки и улучшал итоговый прогноз.

Разработанная исследовательская модель количественной оценки вероятности инфламмасомопатии или поливалентного АВЗ у конкретного пациента характеризовалась высокими показателями качества. Площадь под ROC-кривой по out-of-fold предсказаниям до калибровки составила 0,878 (95% ДИ 0,828–0,929), после изотонической калибровки – 0,893 (95% ДИ 0,848–0,938). Небольшое различие между оценками обусловлено обработкой связанных значений вероятности, возникающих из-за ступенчатого характера изотонической регрессии, что не отражает истинного прироста дискриминирующей способности.

Показатель собственно точности (Acc) превышал 80%, преобладание чувствительности над специфичностью указывало на преимущественно скрининговые задачи, решаемые моделью, что следует признать предпочтительным для классификационных моделей, когда важна не точность диагностики, а способность не пропустить целевое состояние, пусть и ценой ложноположительного результата. При этом специфичность была на достаточном уровне (более 70%), чтобы признать модель приемлемой (Таблица 15).

Таблица 15 – Операционные характеристики модели для разделения инфламмасомопатии и поливалентного АВЗ

Параметр	Значение	ДИ 95%
AUC, DeLong*	0,893	0,848–0,938
Se, %	89,5	83,6–93,9
Sp, %	75,3	64,9–83,4
Acc, %	84,6	79,4–88,7
PPV, %	87,3	81,1–91,6
NPV, %	79,2	68,9–86,8
F1, %	88,4	84,3–91,5
LR+	3,63	2,47–5,325
LR-	0,14	0,086–0,224
Примечание: * – значения указаны для калиброванных данных; AUC – площадь под ROC-кривой; Se – чувствительность, Sp – специфичность, Acc – общая точность; PPV – прогностическая ценность положительного результата; NPV – прогностическая ценность отрицательного результата. F1 – гармоническое среднее между precision (точностью) и recall (полнотой) модели; LR+ – отношение правдоподобия положительного результата, LR- – отношение правдоподобия отрицательного результата		

Отношения правдоподобия показывали, что при положительном результате модели шансы иметь инфламмасомопатию увеличиваются почти в 4 раза, а при отрицательном результате снижаются в 7 раз. Откалиброванная модель демонстрировала согласие предсказанных вероятностей с наблюдаемыми частотами – оценка Бриера 0,113; сдвиг калибровочной кривой составил –0,002 (при хорошей сходимости показатель стремится к 0), наклон 1,003 (при хорошей сходимости данных показатель стремится к 1). Стоит отметить, что калибровка проводилась и оценивалась на одном массиве OOF-предсказаний, что могло привести к оптимистическому смещению приведенных показателей. Внешняя валидация модели на независимой когорте не выполнялась, что потенциально ограничивает ее применение в других исследовательских центрах.

В качестве порога дискриминативной способности модели методом максимизации индекса Юдена принята вероятность $P=0,59$ для калиброванных вероятностей (Рисунок 19). Это значит, что при значении P более $0,59$ модель принимает решение об отнесении наблюдения к классу инфламмасомопатии.

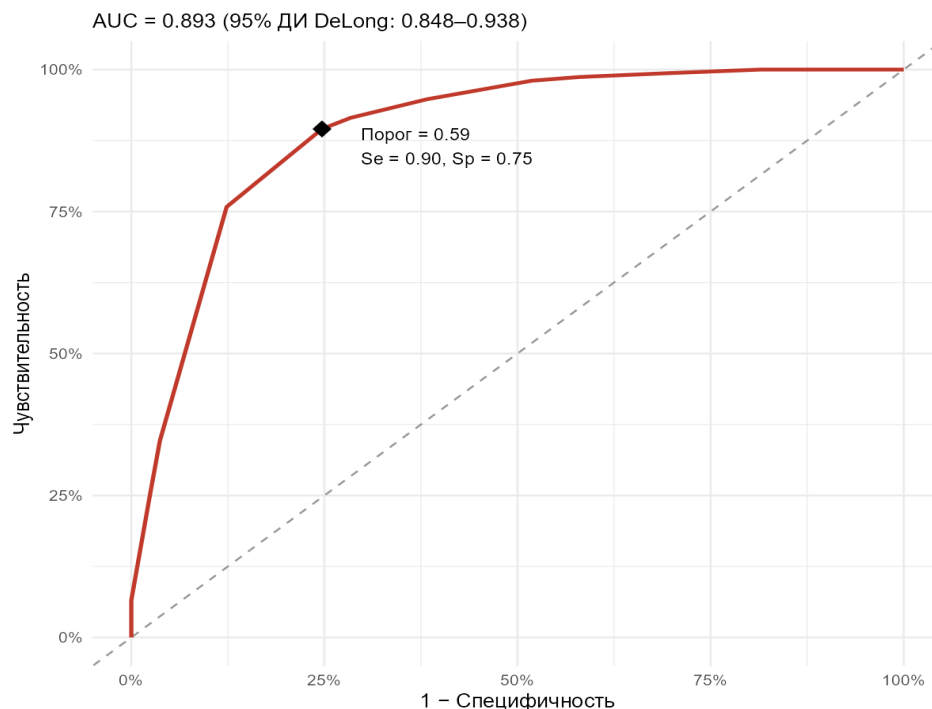


Рисунок 19 – Параметры ROC-кривой и площади под кривой для предложенной модели

Метод XGBoost является алгоритмом машинного обучения, то есть основан на модели «черного ящика», когда имеется входящая информация о потенциальных предикторах и выходящая информация в виде классификации состояния как инфламмасомопатия или не-инфламмасомопатия (поливалентное АВЗ). Пути же перехода от предикторов к классификации остаются скрытыми от непосредственного наблюдения. Попыткой заглянуть в методику расчета является анализ значений SHAP-уравнений, согласно которым для каждого параметра указывается показатель значимости. Этот параметр представляет средний предельный вклад данного признака в прогноз модели, усредненный по всем возможным подмножествам остальных признаков. Сумма SHAP-значений всех признаков для отдельного пациента равна отклонению индивидуального прогноза

от среднего по выборке. Суммарный вклад каждого признака, учитываемого в модели, описывался при помощи параметра глобальной важности $|\text{SHAP}|$. Этот показатель отражает силу влияния признака на прогноз и отвечает на вопрос, насколько в среднем модель опирается на данный признак при принятии решения (Рисунок 20). Самым значимым предиктором механизма АВЗ было наличие перитонита (0,735), как типичного и тяжелого проявления инфламмасомопатии, в то время как рожеподобная и уртикарная сыпь признаны малозначимыми и не использовались финальной моделью. Несмотря на теоретическую специфичность для ПБ и криопиринопатий этого типа кожного поражения, их редкая встречаемость в когорте (15 и 21 случай из 234 соответственно) не были достаточными для выделения алгоритмом XGBoost.

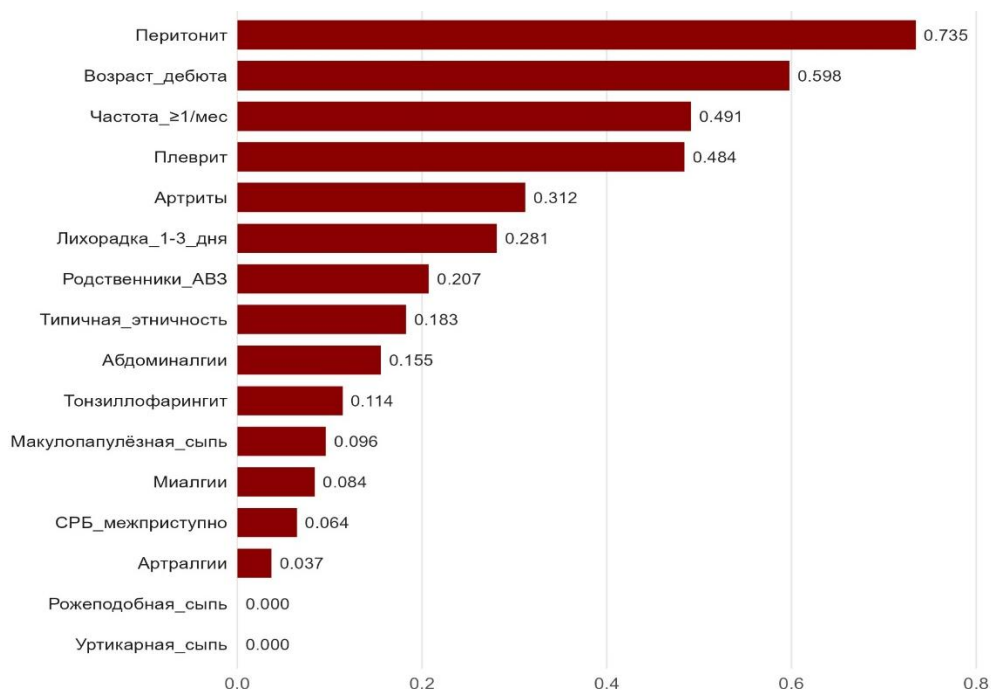


Рисунок 20 – $|\text{SHAP}|$ -характеристики отдельных клинических признаков, учитываемых в модели

Параметр глобальной важности $|\text{SHAP}|$ (средние значения) показывает силу влияния предиктора в модели, но не его направление — операция модуля стирает знак вклада. Для уточнения направления вклада каждого признака модель определяла знак SHAP -значений (положительные сдвигают в сторону инфламмасомопатий, отрицательные в сторону поливалентного АВЗ) и дельту

SHAP-значений (Δ). Эта Δ позволила вычислить средний сдвиг вероятности инфламмасомопатии при появлении данного признака у пациента по сравнению с его отсутствием. Эта величина отражает «диагностическую стоимость» предиктора и позволяет выстроить градацию предикторов по силе и направлению их влияния. Направление классифицировалось по знаку Δ : $\Delta > +0,05$ – признак в сторону инфламмасомопатии, $\Delta < -0,05$ – признак в сторону поливалентного АВЗ, $|\Delta| \leq 0,05$ – нейтральный. Объединенные результаты дополнительных анализов представлены в Таблице 16. Признаки упорядочены по убыванию абсолютного значения Δ .

Таблица 16 – Определение влияния клинического признака на прогноз модели по SHAP-значимости

Признак	SHAP «есть»	SHAP «нет»	Δ	Направление сдвига
Перитонит	+0,762	-0,699	+1,461	Инфламмасомопатия
Возраст дебюта	-0,722	+0,559	-1,281	Поливалентное АВЗ
Плеврит	+0,902	-0,295	+1,196	Инфламмасомопатия
Частота $\geq 1/\text{мес}$	+0,546	-0,437	+0,983	Инфламмасомопатия
Артриты	-0,351	+0,284	-0,636	Поливалентное АВЗ
Лихорадка 1-3 дня	+0,282	-0,279	+0,561	Инфламмасомопатия
Тонзиллофарингит	-0,393	+0,081	-0,473	Поливалентное АВЗ
Родственники с АВЗ	+0,226	-0,192	+0,418	Инфламмасомопатия
Типичная этничность	+0,158	-0,220	+0,378	Инфламмасомопатия
Абдоминалгии	+0,134	-0,207	+0,341	Инфламмасомопатия
Макулопапулезная сыпь	-0,266	+0,065	-0,331	Поливалентное АВЗ
Миалгии	+0,175	-0,052	+0,227	Инфламмасомопатия
«С»-РБ межприступно	+0,040	-0,020	+0,060	Инфламмасомопатия
Артралгии	+0,020	+0,016	+0,003	Нейтрально
Рожеподобная сыпь	+0,000	+0,000	+0,000	Нейтрально
Уртикарная сыпь	+0,000	+0,000	+0,000	Нейтрально

Группа предикторов, сдвигающих значения модели в сторону инфламмасомопатии включала 9 признаков. Самым важным из них по влиянию на итоговый прогноз оказался перитонит ($\Delta=+1,461$), что соответствует концепции инфламмасомопатии, особенно при ПБ. Наличие плеврита, частота приступов $\geq 1/\text{мес}$ и продолжительность лихорадки 1-3 дня дополняют классический паттерн моногенных инфламмасомопатий. Наличие АВЗ в семье, типичная этническая принадлежность, абдоминалгии и миалгии также отклоняли прогноз модели в

сторону инфламмасомопатии. Повышение «С»-РБ в межприступный период являлось пограничным предиктором, отражающим субклиническое воспаление.

Среди предикторов поливалентного АВЗ выделили 4 параметра. Возраст дебюта в верхнем квинтиле (≥ 27 лет) – второй по глобальной значимости предиктор модели ($|\Delta|=1,281$). Поздний дебют сдвигает прогноз в сторону поливалентного АВЗ ($\text{SHAP}=-0,722$), ранний – в сторону инфламмасомопатии ($\text{SHAP}=+0,559$). Это согласуется с частой манифестацией моногенных АВЗ в раннем возрасте. Артриты (олиго/поли) были более характерны для поливалентных АВЗ. Тонзиллофарингит занимал 10 место по $|\text{SHAP}|$ (0,114), однако при наличии у пациента давал наибольший сдвиг $\text{SHAP}=-0,393$ в сторону поливалентного АВЗ. Это признак низкой глобальной важности (встречается только у 25 пациентов), но его наличие определяет высокую индивидуальную диагностическую значимость. Макулопапулезная сыпь являлась нетипичным для инфламмасомопатий типом поражения кожи.

Нейтральным предиктором были артралгии, которые встречались с сопоставимой частотой в обеих группах и не способствовали разделению пациентов по механизму АВЗ.

Таким образом, применение Δ -разложения структурировало предикторы на две клинические группы, что в виде прямой количественной оценки «диагностической стоимости» каждого симптома давало почву для дифференциальной диагностики моногенных и поливалентных АВЗ и превращало модель из «черного ящика» в прозрачный инструмент поддержки принятия решений.

Рассмотрим пример пациента, для которого модель определила вероятность инфламмасомопатии 0,111, что заметно меньше порогового значения 0,59 – предсказанный механизм поливалентного АВЗ совпал с фактическим. Данный случай описан нами ранее в публикации 2024 года [5].

Клиническое наблюдение 8

Пациента М., украинца по национальности, с 14-летнего возраста беспокоили артралгии крупных суставов нижних конечностей с периодичностью 1-2 раза в год. С весны 2020 года присоединились боли в левом подреберье, участились боли в суставах, отмечены затяжные эпизоды лихорадки, в связи с чем ежедневно принимал НПВС. Отметил также снижение массы тела на 10 кг за месяц. Во время обследования по месту жительства выявлены высокие концентрации «С»-РБ (до 100-110 мг/л) и ферритина (до 509 нг/мл), микроцитарная гипохромная анемия (гемоглобин – 102 г/л) и лейкоцитоз ($12,6 \times 10^9/\text{л}$), при отсутствии изменений других параметров анализов крови и мочи, включая микробиологическое исследование. Компьютерная томография органов брюшной полости выявила увеличение селезенки без изменений со стороны портальной системы. Выполнен широкий диагностический поиск для исключения инфекционных и ревматических причин лихорадки неясного генеза. Не определялось повышения антинуклеарного фактора, ревматоидного фактора, уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду и других маркеров аутоиммунных заболеваний. По месту жительства установлен диагноз болезни Стилла, в связи с чем летом 2020 года начата терапия колхицином в дозе 1,5 мг. В результате эпизоды лихорадки были купированы. Однако через год в июле 2021 года на фоне нерегулярного приема препарата развилось очередное обострение – лихорадка до $38,0^{\circ}\text{C}$, боли в горле, артриты коленных и голеностопных суставов, боль в животе. При обследовании «С»-РБ – 77 мг/л, гемоглобин – 100 г/л, СОЭ – 66 мм/ч, ферритин – 454 нг/мл. Продолжено лечение колхицином в дозе 1,5-2 мг/сут с эффектом, при этом сохранялось персистирующее повышение «С»-РБ до 3-4N. Очередное обострение заболевания в марте 2022 года – лихорадка до $39,7^{\circ}\text{C}$ в течение 10 дней, повышение концентрации «С»-РБ до 130 мг/л, лейкоцитоз $20,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез $15,0 \times 10^9/\text{л}$. С кратковременным эффектом применялся бетаметазон внутримышечно. Впервые госпитализирован в Клинику им. Е. М. Тареева весной 2022 года в возрасте 22 лет – сохранялись субфебрилитет и артралгии. При биопсии слизистой оболочки прямой кишки амилоид не найден, уровень «С»-РБ до 15-22

мг/л. К терапии колхицином добавлен метотрексат в дозе 10 мг, а затем 15 мг в неделю. Несмотря на лечение, рецидивировала лихорадка, оставался повышенным уровень «С»-РБ. При исследовании панели на 65 генов АВЗ выявлен гетерозиготный вариант R116S в гене *MEFV*. В сентябре 2022 года повторно госпитализирован в Клинику. Сохранение клинической и лабораторной активности воспаления при терапии двумя препаратами указывало на высокую активность заболевания. Генетическая предпосылка для персистенции воспаления определила необходимость замены метотрексата на ингибитор ИЛ-1 канакинумаб в дозе 150 мг подкожно один раз в 8 недель. В результате терапии купирована активность АВЗ, регистрировалась нормализация уровня высокочувствительного «С»-РБ (менее 2 мг/л более чем в 10 анализах с периодичностью 1-3 месяца).

В данном наблюдении (Рисунок 21) SHAP-прогнозы построены с использованием метода LOO – модель обучалась на 233 пациентах, а после была применена к одному, которого не видела в процессе обучения. Это позволило избежать ошибок предобученности и завышения вероятности одного из механизмов АВЗ. Доминирующий вклад в вывод о поливалентном АВЗ модели внесло отсутствие классических «серозитных» признаков инфламмасомопатий. Дополнительный вклад обеспечили специфические признаки поливалентных АВЗ, такие как наличие артритов (SHAP=-0,36) и тонзиллофарингита (SHAP=-0,27), а также возраст дебюта 14,0 лет (SHAP=-0,28). Отсутствие этнической предрасположенности (SHAP=-0,24) и семейного анамнеза АВЗ (SHAP=-0,18) усилили этот сдвиг. Признаков инфламмасомопатий было недостаточно для смены прогноза: наличие абдоминалгий (SHAP=+0,16), отсутствие макулопапулезной сыпи (SHAP=+0,10) и наличие артралгий (SHAP=+0,02) в сумме дали лишь +0,28, что не смогло компенсировать суммарный отрицательный вклад. Наблюдение демонстрирует SHAP-логику поливалентного АВЗ: сочетание артритов и тонзиллофарингита на фоне отсутствия всех ключевых маркеров инфламмасомопатий дало уверенное заключение в пользу поливалентного АВЗ.

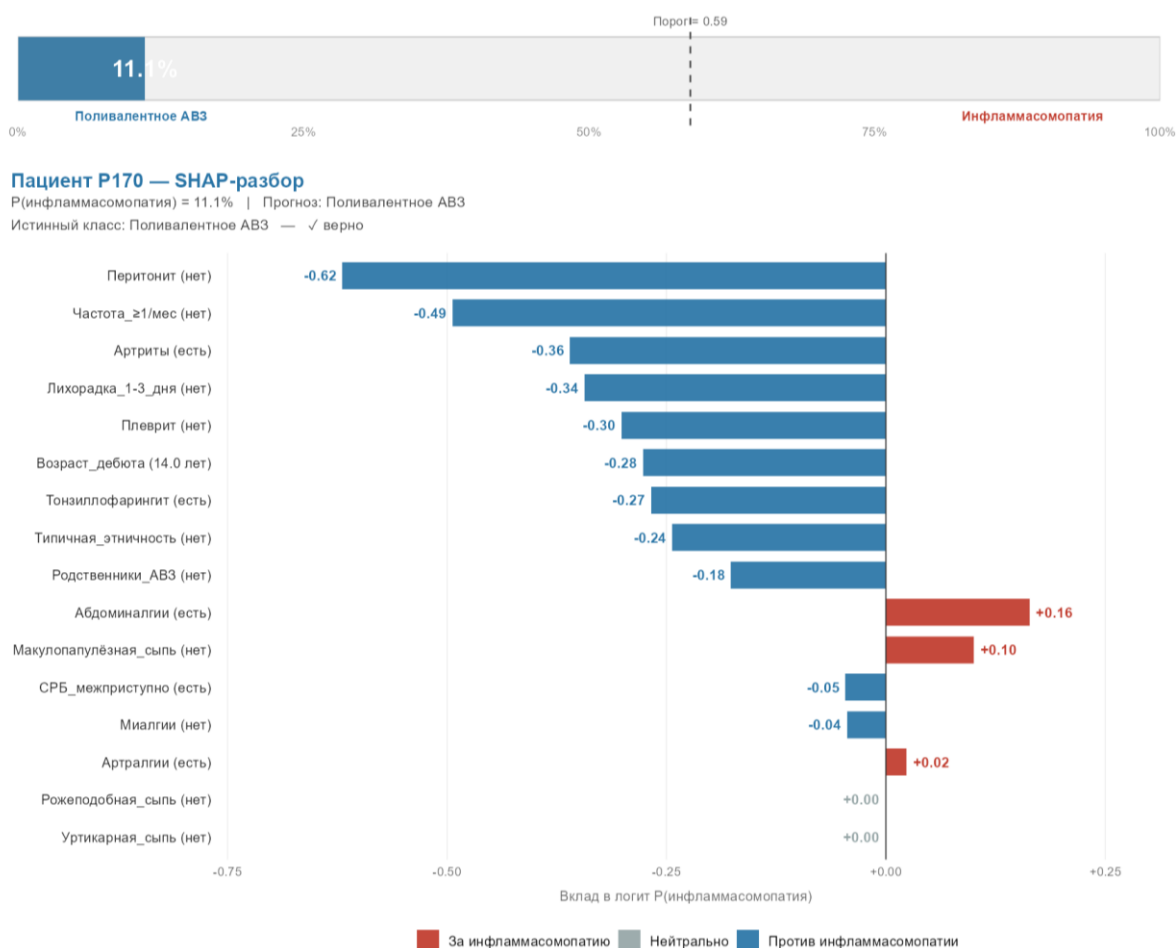


Рисунок 21 – Индивидуальный «SHAP-портрет» пациента P170

Распределение предсказанных вероятностей (P) хорошо разделяло пациентов по доминирующему механизму АВЗ – «уверенная» инфламмасомопатия при $P > 0,7$ и «уверенное» поливалентное АВЗ при $P < 0,3$. Однако была отмечена зона перекрытия распределений и диагностической неопределенности при $0,3 \leq P \leq 0,7$ (Рисунок 22).

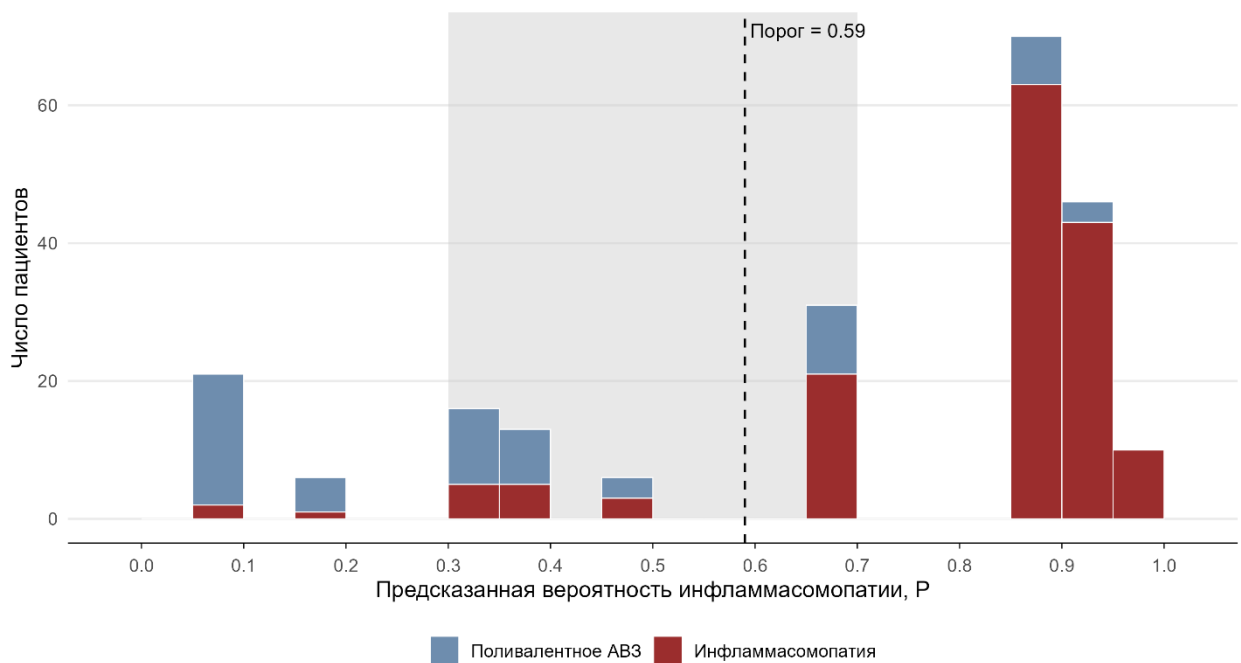


Рисунок 22 – Распределение предсказанных вероятностей основного механизма АВЗ

Анализ ошибок классификации показал сопоставимое распределение между классами – для инфламмасомопатии модель пропустила 16 случаев (ложноотрицательные случаи), для поливалентного АВЗ – 20 (ложноположительные случаи). Ложноположительные наблюдения отмечались в подгруппе пациентов, имеющих сочетание ПБ с другим ревматологическим диагнозом (ПБ/АС, ПБ/Подагра, ПБ/Болезнь Бехчета, ПБ/ВЗК, n=12). По клиническим данным модель определяла для них высокую вероятность инфламмасомопатии, учитывая типичную этничность и в основном абдоминальные проявления. При этом экспертное установление поливалентного АВЗ в таких случаях было скорее констатацией полиморбидности пациентов, а не отрицанием вклада инфламмасомопатии. Ложноотрицательные наблюдения характеризовались в основном суставно-мышечными и кожными проявлениями без перитонита, с дебютом заболевания >30 лет, с нетипичной этничностью и в более чем 50% неподтверждающим генотипом *MEFV* (7 из 13). С другой стороны, в эту группу также вошли 3 пациента с вариантами *NLRP3* не описанными в *Infervers*, либо являющимися ВНЗ.

Таким образом, по степени уверенности в прогнозе воспалительного паттерна когорты была разделена на 3 группы: «уверенной» инфламмасомопатии – 126 случаев, «уверенного» поливалентного АВЗ – 42 случая. Остальные 66 (28,2%) наблюдений оказались в зоне неопределенности прогнозов модели – среди них находилось 23 из 36 пациентов (63,9%), классифицированных моделью с ошибкой. Суммарно из «серой» зоны неверно классифицированы 34,8% наблюдений. Такая концентрация ошибок в «серой зоне» указывала на реальную диагностическую трудность в интерпретации данных в этой зоне.

В «серой» зоне оказались также пациенты с недифференцированным воспалением, осложненным АА-амилоидозом. У них часто регистрировали уртикарную сыпь (12 из 21 случая в когорте), наблюдали типичную этничность и АВЗ в семье, что меняло их классификацию из поливалентного АВЗ в промежуточную зону. Всего среди «серой» зоны оказались 68,2% (n=60) наблюдений из Группы 2, составив в ней абсолютное большинство – 90,9%.

Таким образом, применение модели, помимо типичной инфламмасомопатии и поливалентных АВЗ, позволило выделить обширную переходную подгруппу пациентов. Данная классификация клинических форм позволяет следующим образом сформулировать основные тактические задачи у пациентов с АВЗ:

1. В случае типичной инфламмасомопатии проведение генетического исследования необходимо только для окончательного подтверждения диагноза АВЗ с последующим назначением лечения. При этом в зависимости от клинических предпосылок может быть достаточно исследование одного гена *MEFV* или *NLRP3*.

2. У пациентов с поливалентными по механизму АВЗ необходимо проведение расширенного генетического исследования, как минимум большой панели генов, ассоциированных с АВЗ. Однако предпочтительно выполнение полноэкзомного или полногеномного секвенирования.

3. У пациентов переходной «серой» зоны тактика ведения представляется менее определенной. С одной стороны, у них высоковероятна поливалентность воспалительного паттерна, однако инфламмасомопатия среди механизмов также

присутствует и, возможно, доминирует. В таких условиях проведение генетического исследования необходимо для объективизации АВЗ, однако, не позволяет постулировать инфламмасомпатию как главный фактор заболевания. Вероятно, именно в этой группе оправдано применение терапии колхицином и/или блокаторами ИЛ-1 *ex juvantibus* с целью доказательства инфламмасомпатии как ведущего фактора в случае эффективного подавления активности воспаления. В группе поливалентного АВЗ этот терапевтический прием также возможен, однако требует более тщательного обоснования путем исключения других воспалительных механизмов.

В защиту принципа *ex juvantibus* следует привести следующие данные. Колхицин еще до установления диагноза АВЗ был назначен 22 пациентам. По итогам обследования 18 из них в соответствии с Таблицей 14 оказались в подгруппе поливалентного АВЗ и 4 – в подгруппе инфламмасомпатий ($p < 0,001$). В подгруппе поливалентного АВЗ купировать активность заболевания удалось только у 4 из 18, то время как остальным были вынуждены назначать дополнительную терапию (ГКС, метотрексат, ингибиторы-ИЛ-6 или иные ГИБП). Среди 4 пациентов с инфламмасомпатией улучшение или полное купирование симптоматики с нормализацией острофазовой активности наблюдали у 3. Таким образом, лечение может рассматриваться как дифференциально-диагностический прием, а также быть использовано в качестве дополнительного принципа разграничения между инфламмасомпатией и поливалентными вариантами АВЗ.

В Клиническом наблюдении 8 назначение колхицина в качестве терапии первой линии не привело к купированию симптомов АВЗ, интерпретированного как болезнь Стилла. Стандартная тактика требовала назначения стероидов или других иммуносупрессивных препаратов, однако выполнение генетического исследования в широкой панели АВЗ позволило подтвердить вовлеченность гена *MEFV* и исключить мутации в других генах АВЗ. Тем самым, несмотря на не столь однозначную патогенность выявленной аллели, предположить весомую роль инфламмасомпатии и назначить с эффектом пролонгированные блокаторы ИЛ-1, после чего наступила длительная ремиссия АВЗ.

Показатели диагностической эффективности предложенной модели в зависимости от выявленного воспалительного паттерна и следующей за этим тактики ведения суммированы в Таблице 17.

Таблица 17 – Характеристики и возможности применения модели с различными пороговыми вероятностями

Параметр	P>0,3	P≥0,5	P=0,59	P>0,7
Se, %, 95% ДИ	98,0 (94,4-99,3)	91,5 (86,0-95,0)	89,5 (83,7-93,5)	75,8 (68,5-81,9)
Sp, %, 95% ДИ	48,1 (37,6-58,9)	71,6 (61,0-80,3)	75,3 (64,9-83,4)	87,7 (78,7-93,2)
Acc, %, 95% ДИ	80,8 (75,2-85,3)	84,6 (79,4-88,7)	84,6 (79,4-88,7)	79,9 (74,3-84,5)
PPV, %, 95% ДИ	78,1 (71,8-83,4)	85,9 (79,7-90,4)	87,3 (81,1-91,6)	92,1 (86,0-95,6)
NPV, %, 95% ДИ	92,9 (81,0-97,5)	81,7 (71,2-89,0)	79,2 (68,9-86,8)	65,7 (56,4-74,0)
Тактика ведения	P<0,3 Поливалентное АВЗ, расширенное молекулярно-генетическое исследование	0,3≤P≤0,7 АВЗ со значимым компонентом инфламмасомопатии, расширенное молекулярно-генетическое исследование, терапия <i>ex juvantibus</i>		P>0,7 Инфламмасомопатия Исследование 1-2 генов, малой таргетной панели АВЗ Начало терапии
	Примечание: Se – чувствительность, Sp – специфичность, Acc – общая точность; PPV – прогностическая ценность положительного результата; NPV – прогностическая ценность отрицательного результата; P – пороговая вероятность			

Таким образом, разработанная модель демонстрировала несколько вариантов определения тактики ведения – от проведения расширенного молекулярно-генетического исследования и использования неспецифической иммуносупрессивной терапии при низких P до таргетного исследования соответствующих генов моногенных АВЗ с назначением колхицина и анти-ИЛ-1 препаратов при высоких P.

3.6 Результаты выполнения молекулярно-генетического тестирования у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями

Молекулярно-генетическое тестирование было проведено 204 пациентам из основной группы исследования, в том числе у 16 выполнен поиск частых вариантов в гене *MEFV*, у 120 – исследован весь ген *MEFV* (у 8 дважды), у 2 ген *TNFRSF1A*, а у 1 ген *NLRP3* – в связи с семейным анамнезом и выявленным генетическим

дефектом у родственника первой линии. Панельное секвенирование часто применялось в диагностике АВЗ: у 26 – панель на 5 генов, у 5 – панель на 65 генов, у 1 – панель на 117 генов. Также у 11 пациентов проведено полноэкзомное секвенирование, у 1 – полногеномное. В 5 случаях после частичного исследования гена *MEFV* был выполнен полный его анализ. У 20 пациентов последовательно выполняли 2 различных по объему генетических исследования: по 2 случая – анализ гена *MEFV* с дальнейшим исследованием панели на 5 или 65 генов АВЗ, у 5 – анализ гена *MEFV* с последующим полноэкзомным секвенированием, у 4 – после панели на 5 генов проведено полноэкзомное секвенирование, у 2 – секвенирование экзона и генома. Три исследования последовательно были выполнены одному пациенту (см. клиническое наблюдение 1) – исследование панели на 5 генов, далее полноэкзомное и полногеномное секвенирование.

Генетическое исследование не проводилось 3 пациентам из-за их отказа по причине очевидных клинических критериев ПБ и эффективности терапии колхицином, у остальных 27 – в связи с достаточными клиническими критериями АВЗ: болезни Стилла, подагры, анкилозирующего спондилита, псориаза, синдрома Шницлера. Однако им было рекомендовано провести генетическое исследование в дальнейшем.

Среди 170 носителей мутаций в гене *MEFV* выявлено 17 генетических вариантов в гене в различных комбинациях и с разным статусом носительства: гомозиготы – 46 человек, компаунд-гетерозиготы – 74, гетерозиготы – 50. У подавляющего большинства пациентов (162, 95,3%) хотя бы одна мутация локализовалась в 10 экзоне, который считают наиболее важным с точки зрения развития АВЗ, в остальных 8 случаях мутация затрагивала 2 экзон (у 7 изолированно, у 1 в сочетании с 5 экзоном). Одновременное вовлечение 10 и 2 экзонов отмечено у 7 пациентов, вовлечение других экзонов (9, реже 3 и/или 5) – у 6 пациентов, при этом часто в сочетании с 10 (у 4) или 2 экзоном (у 1), только в одном случае имело место гетерозиготное носительство мутации в 9 экзоне. В 3 наблюдениях выявлено более 2 вариантов замен, в том числе в 1 было 7 замен: во 2, 3, 5 (синонимичные – без изменения аминокислотной последовательности) и 10

экзоне (патогенный вариант M680I/M680I). Локализация 1 или 2 мутаций в 10 экзоне, по-видимому, обеспечила развитие типичного варианта ПБ у 2 из этих 3 пациентов. Большинство вариантов *MEFV* в 10 экзоне в соответствии с базами данных Infervers, ClinVar отнесены к разряду патогенных (Таблица 18) и трактуются классификационными критериями Eurofever/PRINTO как компонент подтверждающего генотипа для диагностики ПБ.

Таблица 18 – Варианты в 10 экзоне гена *MEFV*

Общепринятое название варианта с указанием аминокислотной и нуклеотидной замены, референсного номера dbSNP	Частота в gnomAD 4.1.1	Классификация Infervers*	Патогенность по ClinVar
M680I (p.Met680Ile) с.2040G>A (rs28940580), n=40 (23,5%)	0,0012%	ПВ Валидирован	ПВ/СПВ
M694V (p.Met694Val) с.2080A>G (rs61752717), n=118 (69,4%)	0,0177%	ПВ Валидирован	ПВ/СПВ
M694I (p.Met694Ile) с.2082G>A (rs28940578), n=1 (0,5%)	0,0083%	ПВ Валидирован	ПВ/СПВ
K695R (p.Lys695Arg) с.2084A>G (rs104895094), n=6 (3,5%)	0,3965%	ВНЗ Валидирован	КДП
V726A (p.Val726Ala) с.2177T>C (rs28940579), n=41 (24,1%)	0,1310%	ПВ Валидирован	ПВ/СПВ
A744S (p.Ala744Ser) с.2230G>T (rs61732874), n=3 (1,7%)	0,1645%	СДВ Валидирован	КДП
R761H (p.Arg761His) с.2282G>A (rs104895097), n=15 (8,8%)	0,0094%	ПВ Валидирован	ПВ/СПВ
Примечание: * – использованы данные о варианте из актуальной базы Infervers; ВНЗ – вариант неопределенного значения; СДВ – скорее доброкачественный вариант; СПВ – скорее патогенный вариант; ПВ – патогенный вариант; КДП – конфликт данных о патогенности			

Следует обратить внимание на то, что более патогенные варианты замен характеризуются низкой популяционной частотой согласно базе данных gnomAD v4.1.1. В то же время частота таких мутаций среди пациентов с ПБ весьма высока, так самая частая мутация M694V встречалась у 69,4% носителей вариантов *MEFV*, в то время как в популяции эта мутация встречается лишь у 0,0177%. Несмотря на то, что изучение популяционной частоты патологических вариантов генов представляет значительный общебиологический и антропологический смысл, детальное наблюдение показывает, что показатель популяционной частоты мутации малополезен для клинической интерпретации. Так, самой высокой

популяционной частотой характеризуют вариант R202Q (Arg202Gln) – 23,9%, предполагают, что варианты с такой частотой обладают слабой патогенностью и являются скорее доброкачественными. Однако в основной группе исследования эта мутация, обнаруженная у 2 пациентов, в том числе у 1 в гомозиготном состоянии (R202Q/R202Q), была ассоциирована с развитием типичной ПБ с редкими атаками перитонита – назначение колхицина позволило еще сильнее уредить приступы до 1 атаки в 4 года. У другого пациента сочетание R202Q с двумя патогенными вариантами также сопровождалось редкими приступами ПБ, которые, однако, осложнились развитием амилоидоза. Возможно, следует обсуждать как минимум модифицирующее влияние данного варианта, особенно учитывая его высокую частоту в популяции.

Не менее противоречивую интерпретацию замен в генах дают также базы данных Infevers и ClinVar. Среди 9 пациентов, у которых были идентифицированы аминокислотные замены K695R и A744S, – базы данных классифицируют их как неясного значения/доброкачественные (Infevers) и как входящие в «конфликт данных о патогенности» (ClinVar), – в 4 случаях установлена типичная ПБ, а в остальных наблюдали поливалентные варианты воспаления, в том числе осложнившиеся вторичным АА-амилоидозом.

Подробная клинико-генетическая характеристика вариантов вне 10 экзона гена *MEFV* представлена в Таблице 19. В базах данных Infevers и ClinVar о 2 из этих вариантов информация была недостаточной, либо из-за незавершенной валидации варианта (R116S, описан как ВНЗ, см. клиническое наблюдение 8), либо отсутствия описаний в литературе (P364S). При этом вариант P364S сочетался с двумя другими (M694V/R408Q) и клиническое течение АВЗ характеризовалось неопределенным фенотипом, из-за чего пациентка была включена в группу 2.

Таблица 19 – Клинико-генетическая характеристика вариантов вне 10 экзона гена *MEFV*

Название варианта с указанием АК и НК замены, реф.номер dbSNP и экзон	Частота в gnomAD v4.1.1	Классификация Infervers*	Патогенность по ClinVar	Клиническая характеристика
R116S (p.Arg116Ser) с.348G>C (rs761181557) Экзон 2	0,0004%	ВНЗ Не валидирован	н/д	Гетерозигота (1) – славянин, серозитов нет, течение болезни Стилла с лихорадкой, артралгиями, артритами, болью в горле
E148Q (p.Glu148Gln) с.442G>C (rs3743930) Экзон 2	3,72%	ВНЗ Валидирован	КДП	Гомозигота (1), компаунд-гетерозигота (с М694V, М680I, n=5), гетерозигота (1) – армяне, дебют после 20 лет в 4 случаях, более мягкое течение ПБ с редкими приступами и серозитами в 3 случаях, отсутствие колхицинорезистентности в 4 из 5 случаев назначения, амилоидоз в 1 случае
E167D (p.Glu167Asp) с.501G>C (rs104895079) Экзон 2	0,0031%	ВНЗ Валидирован	КДП	Компаунд-гетерозигота (1) с F479L – дебют в 38 лет, отсутствие абдоминальных симптомов, плеврит, перикардит, лимфаденопатия средостения
R202Q (p.Arg202Gln) с.605G>A (rs224222) Экзон 2	23,9%	СДВ Валидирован	ДВ	Гомозигота (1) – еврейка, фенотип ПБ, приступы 1 раз в 1-2 года; компаунд-гетерозигота (1) в сочетании с М694V/R761H – редкие (1 раз в 6-12 мес.) абдоминально-торакально-лихорадочные приступы, задержка диагностики 55 лет, развитие амилоидоза и нефротического синдрома
T267I (p.Thr267Ile) с.800C>T (rs104895081) Экзон 2	0,0118%	ВНЗ Валидирован	КДП	Компаунд-гетерозигота (1) с V726A – ежемесячные перитониты с лихорадкой, затяжные отиты, тонзиллиты, отечность век и губ, конъюнктивит, зудящая сыпь; также выявлен вариант в гене NLRP3 (G540R)
G304R (p.Gly304Arg) с.910G>A (rs75977701) Экзон 2	0,2220%	ДВ Валидирован	КДП	Гетерозиготы (3) – нетипичная этничность (славяне), отсутствие серозитов, боль в животе в 1 случае, кожные проявления (макулопапулезная, уртикарная сыпь), приступы лихорадки в 2 случаях, миалгии в 3 случаях, артриты, артралгии, амилоидоз в 2 случаях. Диагнозы: ВЗК, синдром Шницлер, ПсА/БКа

Продолжение Таблицы 19

P364S (p.Pro364Ser) с.1090C>T (rs771915984) Экзон 3	<0,0001 %	Нет в базе	н/д	Компаунд-гетерозигота по 3 аллелям (1) – M694V/ R408Q/P364S, пациентка азербайджанка, семейный анамнез ПБ с осложнениями у родственников первой линии (амилоидоз, терминальная почечная недостаточность), жалобы на рецидивирующие отеки голеней и редкие эпизоды лихорадки, лабораторно персистирующее повышение «С»-РБ
R408Q (p.Arg408Gln) с.1223G>A (rs11466024) Экзон 3	1,01%	ВНЗ Валидирован	КДП	
F479L (p.Phe479Leu) с.1437C>G (rs104895083) Экзон 5	0,0029%	ПВ Валидирован	ВНЗ	Компаунд-гетерозигота (2) в сочетании с E167D и V726 – дебют в 16 лет, задержка диагностики 7 лет, абдоминально-торакально-суставные приступы 1 раз в 2-3 месяца
I591T (p.Ile591Thr) с.1772T>C (rs11466045) Экзон 9	1,45%	СДВ Валидирован	КДП	Компаунд-гетерозигота (2) в сочетании с M694V – армяне, серозиты, рожеподобная эритема в 1 случае, частые приступы (1-2 р/мес); гетерозигота (1) – славянин, дебют в 4 года, задержка диагностики 41 год, абдоминальные приступы раз в 6-12 месяцев, моноартрит голеностопного сустава
Примечание: * – использованы данные о варианте из актуальной базы Infervers; ВНЗ – вариант неопределенного значения; СДВ – скорее доброкачественный вариант; ДВ – доброкачественный вариант; ПВ – патогенный вариант; КДП – конфликт данных о патогенности. АК – аминокислота, НК – нуклеотид				

В основном наличие вариантов нуклеотидных замен, расположенных за пределами 10 экзона характеризовалось менее типичным течением ПБ с преобладанием не связанных с серозитами симптомов (поражения кожи, суставов и мышц), однако у пациентов отмечались и типичные абдоминально-торакальные приступы. Биаллельные сочетания с вариантами M694V, V726A и R761H чаще определялись у представителей типичных национальностей (армяне). Гетерозиготные варианты (кроме E148Q) регистрировались у славян.

Такой частый вариант, как E148Q встречался в когорте только у армян, сопровождался в основном легкой и умеренной степенью тяжести симптомов при оценке по Pras (3 легкая, 2 умеренная, 1 тяжелая). Пациентка, гомозигота по E148Q, с семейным анамнезом ПБ у двух сиблингов, с 45 лет отметила боли в груди и животе без серозита и лихорадки, эпизоды возникали раз в 4-5 месяцев – после начала терапии колхицином достигнута полная ремиссия. У пациентки с компаунд-гетерозиготным носительством M680I/E148Q длительное время в течение 64 лет не могли установить диагноз из-за атипичного псевдоподагрического течения ПБ, которое рассматривали как проявление пирофосфатной артропатии. Краткосрочные (1-2 дня) эпизоды лихорадки раз в 3-6 месяцев не послужили поводом к диагностике ПБ. Развившееся в возрасте 80 лет поражение кожи по типу гангренозной пиодермии, рецидивирующее при попытке снижения дозы ГКС, определило необходимость выполнения биопсии. В гистологических препаратах, помимо картины нейтрофильного дерматоза, панникулита и некрозов сосудов, выявлен амилоид. Поиск причины амилоидоза привел к необходимости генетического исследования и выявлению мутаций в гене *MEFV*. Однако установленная ПБ у пациентки, помимо нетипичности течения, характеризовалась выраженной поливалентностью проявлений и патогенеза. Сам факт рецидивирующего панникулита указывал на сочетание инфламмасомопатии с интерферонопатией, что подтверждалось также обнаружением экспрессии HLA-B51. Особенности клинической картины были аномальное повышение титра АНФ до 1:2560 и гипергаммаглобулинемия, имитирующая моноклональную гаммапатию, что указывало на значительную активацию В-лимфоцитов и,

косвенно, на вовлечение характерных для этих клеток Jak-киназного сигнального пути и ИЛ-6. Назначение колхицина и блокаторов ИЛ-1 имело в данном случае некоторый диагностический смысл: неполный эффект терапии доказывал сложный поливалентный характер АВЗ. Это послужило основанием для продолжения сочетанной терапии с ГКС. Несмотря на положительную динамику по основному заболеванию, декомпенсация хронической сердечной недостаточности у пациентки 82 лет стала причиной летального исхода.

Вариант G304R (p.Gly304Arg), являясь доброкачественным по Infevers, по ClinVar имел конфликт данных о патогенности. В нашей группе у пациентов гетерозиготных по этому варианту мы наблюдали краткосрочные атаки воспаления, кожные и суставные проявления, при этом амилоидоз осложнил АВЗ в 2 случаях. Однако боли в животе не сопровождалась перитонитами и беспокоили лишь 1 пациента в детском возрасте. Терапия колхицином во всех 3 наблюдениях была недостаточно эффективна, что определило необходимость назначения анти-ИЛ-1 и анти-ИЛ-6 препаратов.

Таким образом, широко распространенные и авторитетные базы данных по мутациям в генах АВЗ оказываются недостаточно информативными с точки зрения клинической интерпретации. Квалификация варианта гена как ВНЗ или ДВ не исключает патогенности, однако предполагает сложный характер воспалительного паттерна и, следовательно, многоаспектный подход к лечению.

Взаимосвязи между характером носительства мутаций, клиническим фенотипом и поэкзонной локализацией вариантов в гене *MEFV* представлена на Рисунке 23.

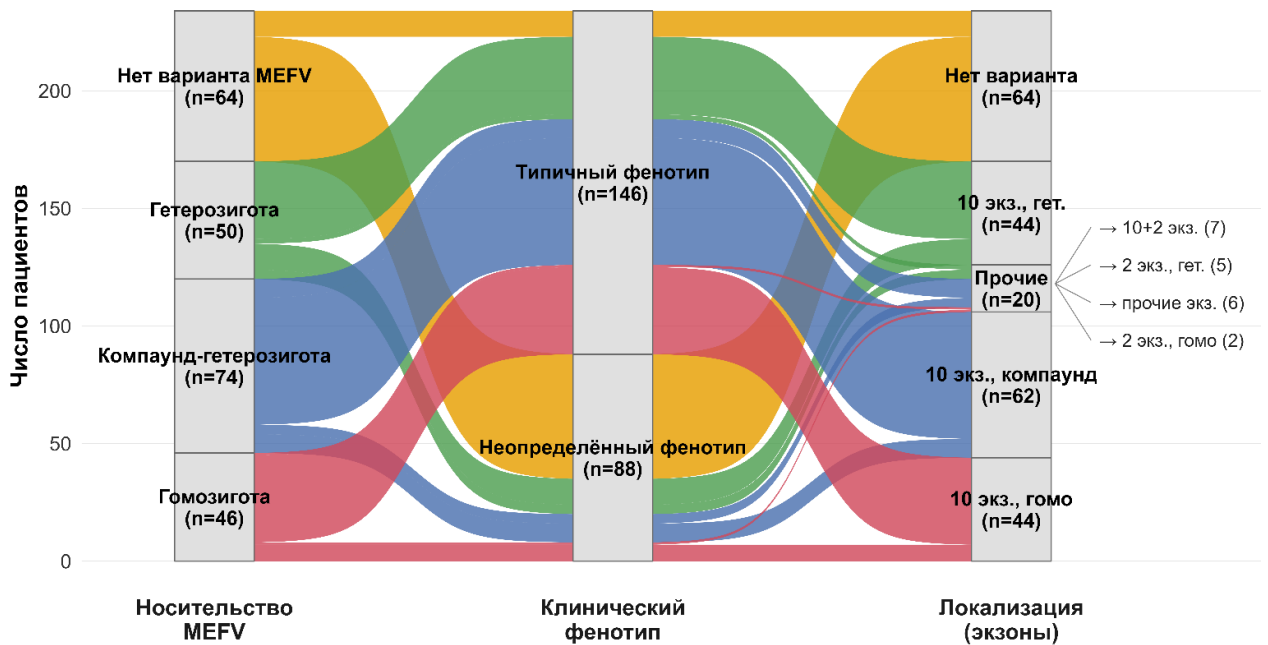


Рисунок 23 – Диаграмма распределения различных типов носительства вариантов в гене *MEFV* между Группами 1 и 2, а также их локализация по экзонам

Среди гомозигот абсолютно доминировали мутации 10 экзона (у 44, 95,7%), только у 2 пациентов найдено гомозиготное носительство во 2 экзоне, причем в 1 случае констатирован клинически неопределенный фенотип (Группа 2), а в 1 типичная ПБ с редкими приступами. Гомозиготы по мутации M694V также могли пенетрировать неопределенным клиническим фенотипом в соотношении 1:4 (у 7 из 36), что показывает условность отнесения генотипа этих гомозигот к разряду подтверждающих диагноз ПБ в системе классификационных критериев Eurofever/PRINTO. У остальных гомозигот M694V также, как и других гомозигот 10 экзона, развивался типичный фенотип ПБ. Отметим также, что среди 4 гомозигот по мутации M680I в 1 случае была выявлена сложная компаунд-гетерозиготность по 7 мутациям во 2, 3, 5 и 10 экзоне, однако типичный фенотип ПБ, характерный для гомозигот M680I, и парное носительство этой мутации дало основания рассматривать пациента в группе гомозигот. В целом среди гомозигот вероятность развития типичной ПБ была в 4,75 раз выше по сравнению с вероятностью неопределенного фенотипа АВЗ (у 38 из 46).

Компаунд-гетерозиготы (n=74) численно преобладали над гомозиготными носителями (n=46). Клинически они были похожи на гомозигот и пенетрировали

типичным фенотипом в соотношении 5:1 (у 62 против 12). Обычно реализацию типичного фенотипа наблюдали у носителей обеих мутаций в 10 экзоне (у 54 из 62 с таким фенотипом ПБ, 87,1%), в том числе у 1 компаунд-гетерозиготного носителя второй мутации K695R, которую база данных Infervers квалифицирует как вариант неясного значения. Однако и у носителей обеих мутаций в 10 экзоне фенотип заболевания мог быть клинически неопределенным (у 8 из 62 компаунд-гетерозиготных носителей мутаций в 10 экзоне). Таким образом, среди 12 компаунд-гетерозигот с неопределенным фенотипом преобладали носители обеих мутаций в 10 экзоне. В целом можно считать, что носительство мутаций в 10 экзоне в большей мере отражает количественное преобладание частоты вовлеченности этого экзона, чем связь изменений в нем с особенностями патогенеза АВЗ и фенотипа.

Условность квалификации генотипов как подтверждающих в критериях Eurofever/PRINTO особенно видна на примере гетерозиготных носителей, которых *a priori* включают в неподтверждающие на основе традиционного представления о менделевском наследовании ПБ, согласно которому ПБ как аутосомно-рецессивная болезнь может быть вызвана только присутствием мутаций от обоих родителей. Тем не менее, способность гетерозиготного носительства реализовываться в виде типичного фенотипа ПБ наблюдали статистически значимо чаще – у 35 из 50 гетерозигот. Так, у носителей M694V, доминирующих (26, 52%) среди гетерозигот, типичный фенотип выявляли в 7,7 раз чаще, чем неопределенный (у 23 против 3). При этом шанс типичного фенотипа у них был значимо выше относительно как остальной когорты (ОШ 5,3; 95 % ДИ 1,5-18,2; $p=0,008$), так и других гетерозиготных носителей (ОШ 7,7; 95 % ДИ 1,8-32,5; $p=0,007$). Это позволяет квалифицировать генотип M694V-гетерозигот скорее как аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью и дает основание обсуждать пересмотр статуса гетерозигот M694V в системе классификационных критериев. По поводу остальных гетерозигот, ввиду малочисленности каждой из них по отдельности, труднее сделать столь однозначные выводы.

Следует отметить еще одну особенность – у некоторых пациентов клинические проявления АВЗ не только были неясными в отношении ПБ или криопиринопатий, но и могли полностью соответствовать другим АВЗ. Так, у 1 гетерозиготного носителя M694V и 1 с мутацией G304R отмечалось наличие воспалительного заболевания кишечника с развитием синдрома мальабсорбции, которое, однако, не соответствовало критериям болезни Крона или хронического язвенного колита. Трактовать клинический фенотип АВЗ как ПБ у этих пациентов также было невозможно. Тем не менее, эффективное лечение блокатором ИЛ-1 у носителя G304R доказывает роль инфламмасомопатии и выявленной мутации. У 2 гетерозиготных носителей R116S и A744S клинический фенотип заболевания соответствовал болезни Стилла, у 1 носителя M694V фенотип ПБ сочетался с болезнью Бехчета. У компаунд-гетерозиготных носителей аномальный клинический фенотип обычно сочетался с фенотипом ПБ, соответствующим критериям Tel-HaShomer. В общей сложности такие комбинации отмечались у 30 пациентов с разными генотипами *MEFV*.

Ввиду аутосомно-доминантного наследования криопиринопатий и TRAPS трактовка результатов генетического исследования у таких пациентов вызывала меньше трудностей, однако и в этом случае встречались полигенные варианты носительства, что усложняло дифференциальный диагноз.

В гене *NLRP3* определены 5 различных вариантов в гетерозиготном статусе; в гене *TNFRSF1A* также 5 вариантов в компаунд-гетерозиготном и гетерозиготном состоянии. Для генов *NLRP3*, *TNFRSF1A* (Таблица 20) использована актуальная информация по транскриптам из баз данных, в связи с чем некоторые варианты приведены в современной классификации по АК последовательности, тогда как общепринятое название и положение нуклеотидной замены в генетических заключениях могло отличаться (Val200Met, Phe311Leu и др.). Транскрипт, использованный для *NLRP3* – NM_001243133.2, для *TNFRSF1A* – NM_001065.4.

Таблица 20 – Варианты, определяемые в генах *NLRP3*, *TNFRSF1A*

Ген и название варианта, аминокислотной и нуклеотидной замены, реф.номер dbSNP	Частота в gnomAD v4.1.1	Классификация Infervers*/патогенность по ClinVar	Клиническая характеристика
<i>NLRP3</i> V198M (p.Val198Met) c.592G>A (rs121908147)	0,841%	ВНЗ/КДП	Гетерозигота (3, в одной семье) в сочетании с <i>MEFV</i> – 2 фенотипа ПБ, 1 фенотип CAPS.
<i>NLRP3</i> F309L (p.Phe309Leu) c.927T>A	н/д	н/д	Гетерозигота (1) – фенотип CAPS и АА, без анамнеза в семье.
<i>NLRP3</i> T348M (p.Thr348Met) c.1043C>T (rs151344629)	н/д	ПВ/ПВ	Гетерозигота (1) – фенотип CAPS, семейный анамнез тугоухости и ТПН.
<i>NLRP3</i> A439T (p.Ala439Thr) c.1315G>A (rs180177430)	н/д	СПВ/ПВ, СПВ	Гетерозигота (2) – фенотип CAPS, артриты и АА, мать и сын.
<i>NLRP3</i> G540R (p.Gly540Arg) c.1618G>C (rs2103111714)	н/д	н/д / ВНЗ	Гетерозигота (1) – фенотип ПБ с чертами CAPS (сыпь, отиты), анамнез ПБ в семье.
<i>TNFRSF1A</i> C59R (p.Cys59Arg) c.175T>C (rs104895217)	н/д	ПВ/ПВ	Гетерозигота (1) – мигрирующая сыпь, эпизоды раз в год, АА.
<i>TNFRSF1A</i> C59Y (p.Cys59Tyr) c.176G>A	<0,0001%	ПВ/ПВ, СПВ	Гетерозигота (3) – семейный анамнез, орхит, сыпь, фенотип TRAPS.
<i>TNFRSF1A</i> C81F (p.Cys81Phe) c.242G>T (rs104895220)	0,000%	ПВ/ПВ	Гетерозигота (1) – нет проявлений, АА; комп.-гет. (1) – фенотип TRAPS.
<i>TNFRSF1A</i> R121W (p.Arg121Trp) c.361C>T (rs104895276)	0,0003%	СПВ/СПВ	Комп.-гет. (2) – фенотип TRAPS.
<i>TNFRSF1A</i> R121Q (p.Arg121Gln) c.362G>A (rs4149584)	1,563%	ВНЗ/КДП	Гетерозигота (3) – нет фенотипа TRAPS в 2 случаях, повышение «С»-РБ; комп.-гет. (3) – фенотип TRAPS.
Примечание: * – использованы данные о варианте из актуальной базы Infervers; ВНЗ – вариант неопределенного значения; СДВ – скорее доброкачественный вариант; ДВ – доброкачественный вариант; ПВ – патогенный вариант; СПВ – скорее патогенный вариант; КДП – конфликт данных о патогенности; ТПН – терминальная почечная недостаточность; комп.-гет. – компаунд-гетерозиготы; н/д – нет данных			

Среди носителей вариантов в гене *NLRP3* в 4 случаях отмечено сочетание с вариантами в гене *MEFV* – 3 в одной семье (R761H) и у 1 пациента с семейным анамнезом ПБ (V726A/ T267I). При этом терапия колхицином не оказала значимого эффекта в 3 случаях, в связи с чем инициирована терапия анти-ИЛ-1 препаратами. У одной пациентки с рецидивами крапивницы с 10 лет и семейным анамнезом

тугоухости и поражения почек диагноз был установлен через 26 лет после дебюта. В случае матери и сына со скорее патогенным вариантом A439T течение CAPS помимо сыпи и снижения слуха сопровождалось поражением суставов (полиартрит), которое у одного пациента осложнилось развитием AA-амилоидоза.

В обеих учитываемых базах отсутствовали сведения о замене фенилаланина на лейцин в 309 (311 по более ранним данным) положении гена *NLRP3*, однако пациентка с таким вариантом была включена в исследование – клинически случай обсуждался ранее в отечественной литературе [15].

4 из 5 вариантов в *TNFRSF1A* относились к патогенным/скорее патогенным – пациенты с ними демонстрировали фенотип TRAPS с длительными лихорадками, болью в животе с развитием перитонита (n=5), в двух случаях с орхитом. Неспецифичность клинической картины послужила причиной длительной задержки в установлении диагноза – медиана составила 11 (4; 15) лет. Пациенты с вариантом неясного значения R121Q (R92Q) в 2 из 3 случаев гетерозиготного носительства не имели характерных клинических проявлений – в 1 случае АВЗ протекало с фенотипом ПБ, у 1 пациентки без клинических проявлений определялись высокие уровни «С»-РБ с развитием амилоидоза (см. наблюдение 7). В 1 случае с подобным генотипом фенотип в основном соответствовал TRAPS. Так, молодую пациентку 21 года с 14 лет беспокоили эпизоды затяжной лихорадки до 40°C, которые не купировались приемом НПВС и антибактериальных препаратов, выраженные миалгии и артралгии. На определенном этапе заболевания появились артриты, лимфаденопатия, мигрирующая сыпь, поражение печени и легких. Выполненное дообследование исключило гематологические и инфекционные причины и позволило выявить высокую воспалительную активность по уровню «С»-РБ, ферритина (>10 000 нг/л). Выполненное генетическое исследование дало возможность подтвердить TRAPS-синдром, однако замена глюкокортикостероидов на блокаторы ФНО-α и, затем, ИЛ-1 не позволило добиться полного эффекта, АВЗ непрерывно рецидивировало. Постоянное наблюдение за пациенткой ввиду удаленности проживания было невозможно,

были допущены перерывы в лечении, от тяжелого синдрома активации макрофагов наступил летальный исход.

У единичных пациентов были выявлены мутации, в том числе сочетанные, в других генах, ассоциированных с АВЗ, которые были описаны в базе Infevers: *TNFAIP3*, *STAT3*, *RIPK1*, *NOD2*, *NLRP1*, *OTULIN*, *CECRI (ADA2)*, *STING1*.

При выполнении генетического тестирования в объеме полноэкзомного/полногеномного секвенирования у 14 (6%) пациентов определялись также варианты в генах, напрямую не ассоциированных с АВЗ, в связи с чем они отсутствовали в базе данных Infevers. К таким генам относились: *DNASE1*, *GAA*, *LAMC2*, *ADAMTS3*, *MMP20*, *SIALE*, *FYB*, *CBLB*, *TTN*, *MLH1*, *CPS1*, *VCL*, *SLC34A3*, *HFE*, *SEC23B*. Такие пациенты часто имели варианты в генах, связанных с АВЗ – наблюдения суммированы в Таблице 21.

Таблица 21 – Клинико-генетическая характеристика пациентов с вариантами в одном или нескольких генах, описанных при АВЗ

Пол, возраст дебюта	Гены, связанные с АВЗ*	Варианты*	Пат. Infervers	Диагноз	Возраст диагноз МГТ, лет	Клиническая характеристика	Другие гены*	Варианты в других генах*
К., муж., 9,1 лет	<i>MEFV</i>	p.Met694Val	ПВ	Полиген. АВЗ (ПБ/НА20)	35/34,8	Атаки перитонита с субфебрилитетом, холодовая крапивница, частые ОРВИ, язвы гениталий, частичный эффект 1,5 мг колхицина	<i>GAA</i>	p.Arg89His
	<i>TNFAIP3</i>	p.Leu12Phe	СПВ				<i>MMP20</i>	chr11:102577427C>T
	<i>NOD2</i>	p.Gln875Lys/ p.Glu27Lys	н/о н/о				<i>LAMC2</i>	chr1:183220829C>T
П., жен., 16 лет	<i>MEFV</i>	p.Met694Val/ p.Met694Val	ПВ/ПВ	Полиген. АВЗ (ПБ/TRAPS)	35,6/ 35,6 и 45	Артриты, синовиты голеностопных суставов, цитопении, гепатоспленомегалия (спленэктомия), с 35 лет атаки плеврита, частичный эффект 2 мг колхицина	-	-
	<i>TNFRSF1A</i>	p.Arg121Gln	ВНЗ					
	<i>TNFAIP3</i>	p.Thr647Pro	ВНЗ					
Х., жен., 35,4 лет	<i>MEFV</i>	p.Arg761His	ПВ	Полиген. АВЗ (CAPS/ПБ)	46,2/45,9	Затяжные артриты, лихорадка, крапивница, увеиты, неэффективность колхицина (максимально до 6 мг)	-	-
	<i>NLRP3</i>	p.Val200Met	ВНЗ					
Х., жен., 5,6 лет	<i>MEFV</i>	p.Arg761His	ПВ	Полиген. АВЗ (ПБ/CAPS)	41/40,8	Атаки перитонита, артралгии, затяжные приступы, увеиты, частичный эффект 2 мг колхицина	-	-
	<i>NLRP3</i>	p.Val200Met	ВНЗ					
Х., жен., 1,4 лет	<i>MEFV</i>	p.Arg761His	ПВ	Полиген. АВЗ (ПБ/CAPS)	3,5/3,5	Атаки перитонита, артралгии, затяжные приступы, частичный эффект 0,75 мг колхицина	-	-
	<i>NLRP3</i>	p.Val200Met	ВНЗ					

Продолжение Таблицы 21

М., муж., 3,1 года	<i>MEFV</i>	p.Val726Ala/ p.Thr267Ile	ПВ/ВНЗ	Полиген. АВЗ (ПБ/САРС)	6,4/6,4	Атаки перитонита, лихорадка, крапивница, отиты, конъюнктивиты, тонзиллиты, эффект колхицина 0,5 мг	<i>CSF3R</i>	p.Gly483Arg
	<i>NLRP3</i>	p.Gly540Arg	н/о					
Я., муж., 18,9 лет	<i>STAT3</i>	p.Lys370Arg	н/о	Полигенное АВЗ	22/20,4	Цитолиз, нейтропения, атаки лихорадки, гепатоспленомегалия, эффект анакинры	-	-
	<i>RIPK1</i>	p.Cys325Arg	ВНЗ					
Х., жен., 3 года	<i>OTULIN</i>	p.Glu72Asp	н/о	Полигенное АВЗ	34/ 29,5 и 33,5	Абдоминалгии в детстве, затяжная лихорадка, цитопении, менингит, поражение костей, эффект ВВИГ	<i>SIALE</i>	p.Cys196Phe
	<i>CECRI (ADA2)</i>	p.Ser83Thr	н/о					
В., муж., 34,8 лет	<i>MEFV</i>	p.Ala744Ser	ДВ	БС	35,2/ 35,4 и 35,6	Лихорадка, артралгии, фарингит, спленомегалия и лимфаденопатия, ремиссия АВЗ на 1 мг колхицина	<i>SEC23B</i>	p.Arg14Trp
							<i>HFE</i>	p.Cys282Tyr
М., жен., 6,1 лет	<i>TNFAIP3</i>	p.Glu406Lys	н/о	НА20	31/ 28 и 29,6	Частые ОРВИ, атаки перитонита и асцита, артралгии, миалгии, повышение «С»-РБ, абсцессы кожи, неэффективность 2 мг колхицина (максимально до 3 мг)	<i>MLH1</i>	p.Thr347fs
							<i>CPS1</i>	p.Ala438Pro
							<i>VCL</i>	p.Arg105ter
							<i>SLC34A3</i>	p.Arg468Trp
С., муж., 42,3 года	<i>STING</i>	NM_198282.4:c .946+1G>T	н/о	ндАВЗ	59/ 58,1	Туберкулез в 22 года, резекция легкого, кашель с мокротой и повышение «С»- РБ, АА, нефротический синдром	-	-

Продолжение Таблицы 21

Г., муж., 12 лет	<i>NLRP1</i>	p.Leu419Cys	н/о	ндAB3	31/ 29,4	Атаки перитонита и лихорадки, семейный анамнез – клинические проявления у отца, ремиссия AB3 на 2 мг колхицина	-	-
Примечание: * – Референсная последовательность генома человека: hg38; Пат. – патогенность; МГТ – молекулярно-генетическое тестирование; ПВ – патогенный вариант; СПВ – скорее патогенный вариант; ВНЗ – вариант неясного значения; ДВ – доброкачественный вариант; н/о – нет описания в базе; ПБ – периодическая болезнь; ндAB3 – недифференцированное AB3; БС – болезнь Стилла; полиген. – полигенное; HA20 – гаплонедостаточность A20; CAPS – криопирин-ассоциированные периодические синдром; TRAPS – периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли; ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины								

Проведенный анализ показал, что адекватная интерпретация результатов генетического исследования при АВЗ возможна только с учетом клинического фенотипа заболевания. Причем ссылка на квалификацию выявленной мутации авторитетными базами данных как патогенной, неясного значения или доброкачественной в большинстве случаев не подходит для адекватной клинической интерпретации несмотря на то, что в основе этой квалификации лежит анализ убедительных литературных источников. Все же удостоверять значение выявленной мутации приходится по клиническим проявлениям АВЗ у конкретного пациента.

Наличие ведущих клинических признаков АВЗ в зависимости от носительства разных генотипов у 170 пациентов основной когорты исследования с мутациями в гене *MEFV* представлены в Таблице 22.

Генотипы были разделены на 6 классов в зависимости от патогенности варианта по *Infervers*. В соответствии с этой градацией наиболее патогенным считают гомозигот *M694V/M694V*; затем по степени убывания патогенности следуют компаунд-гетерозиготы, у которых одна из двух патогенных мутаций *M694V*; затем компаунд-гетерозиготы, у которых обе мутации патогенны, но не включают *M694V*; после этого следуют гетерозиготы *M694V*, наконец – компаунд-гетерозиготы с мутацией *M694V* и второй непатогенной мутацией; последними – «Иные» генотипы (остальные гомо/компаунд- и гетерозиготы в основном из непатогенных вариантов). Компаунд-гетерозиготы с *M694V* и непатогенным вариантом были вынесены после гетерозигот *M694V* в связи с возможным компенсаторным («уменьшающим патогенность») действием второго варианта (например, *E148Q* и других), что было описано ранее.

Таблица 22 – Распределение клинических проявлений при различных вариантах генотипов *MEFV*

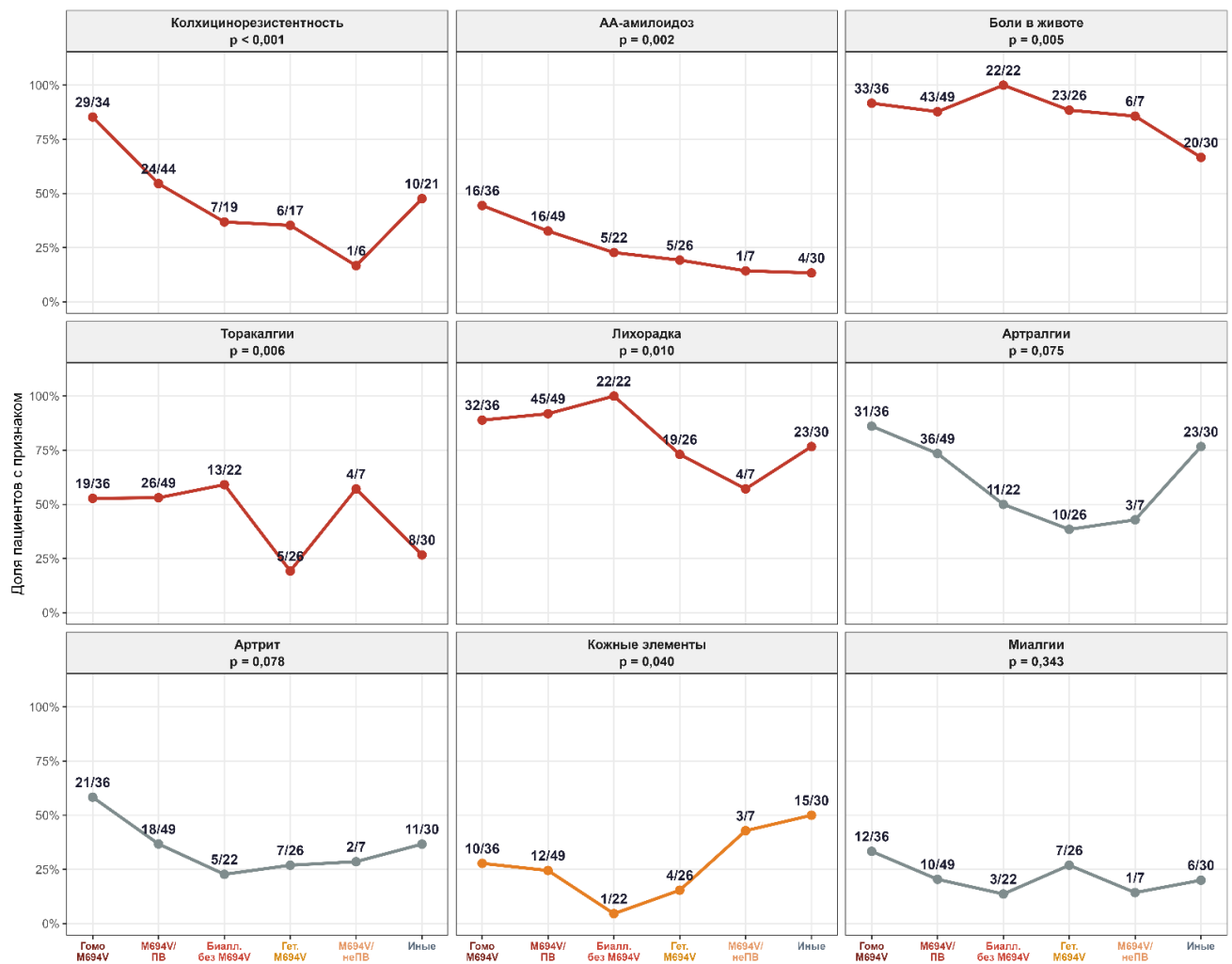
	Гомозиготы M694V	M694V/ ПВ	Биаллель без M694V	Гетерозиготы M694V	M694V/неПВ	Иные	Итог
Колхицинорезистентность ($\chi^2=21,8$, $p<0,001$)							
Отсутствует	5	20	12	11	5	11	64
Имеется	29	24	7	6	1	10	77
	29 из 34	48 из 107 ($p<0,001$)					
Артралгии ($\chi^2=22,5$, $p<0,001$)							
Отсутствуют	5	13	11	16	4	7	56
Имеются	31	36	11	10	3	23	114
	31 из 36	83 из 134 ($p=0,006$)					
Артрит ($\chi^2=10,2$, $p=0,077$)							
Отсутствует	15	31	17	19	5	19	106
Имеется	21	18	5	7	2	11	64
	21 из 36	43 из 134 ($p=0,004$)					
АА-амилоидоз ($\chi^2=10,6$, $p=0,070$)							
Отсутствует	20	33	17	21	6	26	123
Имеется	16	16	5	5	1	4	47
	16 из 36	31 из 134 ($p=0,011$)					
Боли в животе ($\chi^2=14,5$, $p=0,017$)							
Отсутствуют	3	6	0	3	1	10	23
Имеются	33	43	22	23	6	20	147
	33 из 36	114 из 134 ($p=0,305$)					
Торакалгии ($\chi^2=15,4$, $p=0,007$)							
Отсутствуют	17	23	9	21	3	22	95
Имеются	19	26	13	5	4	8	75
	19 из 36	56 из 134 ($p=0,239$)					
Миалгии ($\chi^2=4,1$, $p=0,581$)							
Отсутствуют	24	39	19	19	6	24	131
Имеются	12	10	3	7	1	6	39
	12 из 36	27 из 134 ($p=0,095$)					
Кожные элементы ($\chi^2=16,7$, $p=0,004$)							
Отсутствуют	26	37	21	22	4	15	125

Продолжение Таблицы 22

Имеются	10	12	1	4	3	15	45
	10 из 36	35 из 134 (p=0,842)					
Лихорадка ($\chi^2=15,1$, p=0,006)							
Отсутствует	4	4	0	7	3	7	25
Имеется	32	45	22	19	4	23	145
	32 из 36	113 из 134 (p=0,493)					

Примечание: различия частот признаков между 6 группами оценивали с помощью критерия χ^2 (в скобках); учитывая малый объем отдельных генотипических групп и ожидаемые частоты <5 , значимость различий (p) оценивали точным тестом Фишера (метод Монте-Карло, $B=10^5$); сравнение гомозигот M694V (n=36) против остальных генотипов (n=134) (нижняя строка каждого блока) проводили критерием χ^2 (ожидаемые частоты >10); цветовая интенсивность обозначает преобладающие значения более 10; ПВ – патогенный вариант; не-ПВ – отличный от патогенного и скорее патогенного вариант

Для оценки изменений частоты клинических проявлений вдоль предложенной градации применяли трендовый критерий Кохрена–Армитажа – ранжировали 6 генотипов по убыванию патогенности. Тренд был подтвержден для большинства учтенных проявлений ПБ: частота колхицинорезистентности (определена для 141 пациента), АА-амилоидоза, абдоминалгий, торакалгий и лихорадки снижалась для всех генотипов от гомозигот М694V к иным вариантам (Рисунок 24). С другой стороны, артралгии, артриты и миалгии не продемонстрировали значимой связи с патогенностью генотипа *MEFV* – тренд не был значим ($p=0,075$, $p=0,078$ и $p=0,363$ соответственно).



по оси абсцисс указаны генотипы, ранжированные в зависимости от патогенности генетического варианта гена *MEFV*; гомо – гомозиготы; ПВ – патогенный вариант; биалл. – биаллельные носители; гет – гетерозиготы

Рисунок 24 – Частота фенотипических признаков для 6 генотипов *MEFV*, упорядоченных по патогенности генетических вариантов

Полученный обратный тренд для любых кожных высыпаний формально отражал возрастание частоты признака по мере снижения патогенности генотипа ($p=0,040$). Среди учитываемых кожных проявлений преобладали макулопапулезные и уртикарные элементы – суммарно 31 случай, тогда как рожеподобная эритема отмечалась у 14 пациентов. Неспецифические высыпания составили 86,7% (13/15) случаев у носителей «Иных» генотипов *MEFV*, влияя на направленность тренда – при этом рожеподобная эритема сопровождала M694V-содержащие генотипы: 4/10 у гомозигот M694V, 5/12 у M694V/ПВ и у 2/3 при M694V/неПВ. Хотя тренд-тест отдельно для рожеподобной эритемы не достиг уровня значимости ($p=0,143$ по 6 генотипам), вероятно, вследствие малого числа наблюдений, полученное распределение согласуется с представлением об этом типе высыпаний как о специфическом маркере M694V-ассоциированного фенотипа ПВ, тогда как выявленный тренд общего поражения кожи обусловлен вкладом других типов высыпаний.

Таким образом, выстроенная градация патогенности генотипов определила тренд по постепенному уменьшению вклада количества патогенных мутаций в генотипе в фенотип заболевания. Присутствие патогенных мутаций сопровождалось более тяжелым течением АВЗ, а также в большем числе случаев осложнялось амилоидозом.

Нами был протестирован второй подход, отражающий «дозозависимость» генотипов по наличию мутации M694V – в этом случае порядок генотипов был следующим (Рисунок 25): гомозиготы M694V/M694V (2 аллели); компаунд-гетерозиготы, у которых одна из двух патогенных мутаций M694V (1 аллель); гетерозиготы M694V и компаунд-гетерозиготы с мутацией M694V и непатогенным вариантом (1 аллель), компаунд-гетерозиготы с отличными от M694V патогенными мутациями и иные генотипы (по 0 аллелей). Компаунд-гетерозиготы с M694V и непатогенным вариантом были вынесены после гетерозигот M694V в связи с возможным компенсаторным действием второго варианта (например, E148Q, R202Q и других), что было описано ранее.

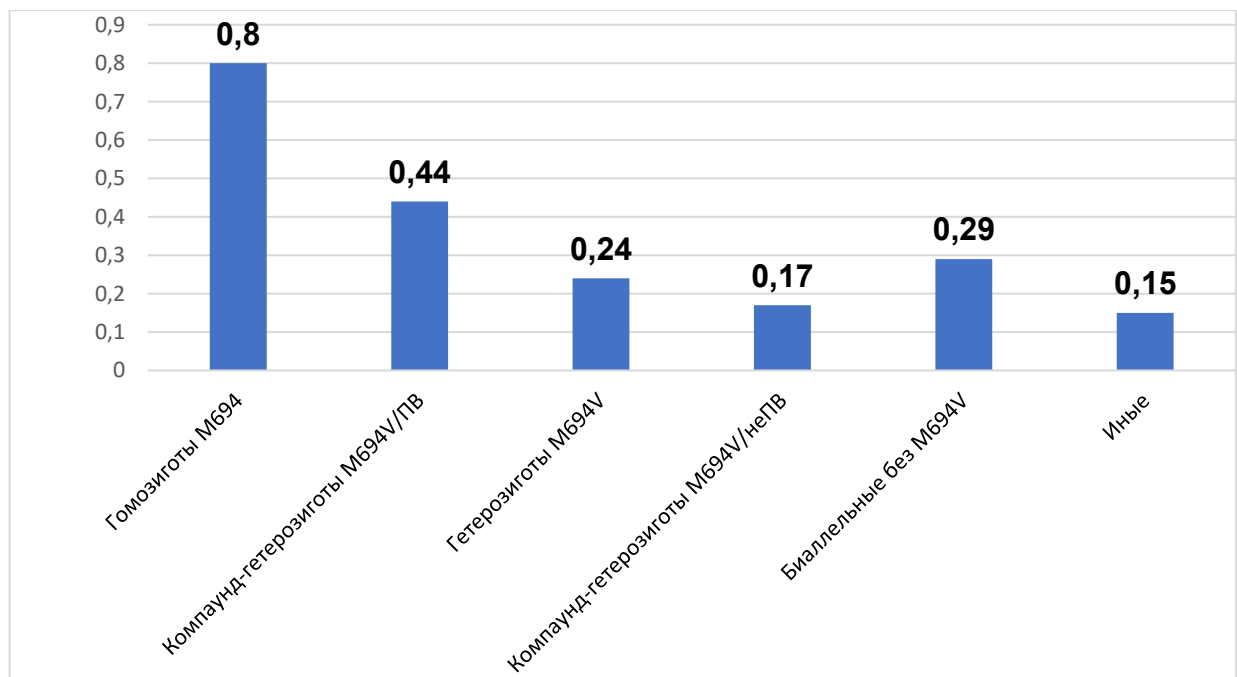


по оси абсцисс указаны генотипы, ранжированные в зависимости от патогенности генетического варианта гена *MEFV*; гомо – гомозиготы; ПВ – патогенный вариант; биалл. – биаллельные носители; гет – гетерозиготы

Рисунок 25 – Частота фенотипических признаков для 6 генотипов *MEFV*, упорядоченных по наличию мутации M694V

В отличие от торакалгий, лихорадки и кожных элементов с предложенной градацией «дозозависимости» от числа аллелей M694V сопрягались вероятности амилоидоза, абдоминалгий, колхицинорезистентности и артритов – подобные закономерности для этих проявлений (кроме артрита) были и при первом разделении по патогенности. Наиболее ярко тренд проявился для амилоидоза ($p<0,001$). Так, у гомозиготных носителей M694V шанс амилоидоза составил 0,8 (4 к 5, частота 44,4%) и далее снижался до 0,24 (5 к 21, частота 19,2%) у гетерозигот M694V и до 0,15 (2 к 13, частота 13,3%) у носителей «Иных» генотипов *MEFV*

(Рисунок 26). Абдоминалгии встречались при всех генотипах достаточно часто и не опускались ниже 67% – интересно, что даже при 100% частоте боли в животе у пациентов без M694V, тренд остался значимым. Также выраженную связь проявляли колхицинорезистентность и артриты, частота которых достигала соответственно 85% и 58% у гомозиготных носителей M694V, но была заметно ниже при других генотипах и, как правило, варьировала в диапазоне 20-30%. Вероятность артралгий и миалгий наоборот возрастала по мере уменьшения вклада M694V – хотя формальной статистической значимости не было. Важно отметить, что по 4 наиболее тяжелым из 9 включенных в тренды признакам у компаунд-гетерозигот с M694V и непатогенным вариантом частота этих проявлений была ниже, чем у гетерозигот M694V. Поэтому решение вынести указанные компаунд-гетерозиготы после гетерозигот M694V оказалось верным и косвенно согласуется с гипотезой о возможном модифицирующем действии второй аллели.

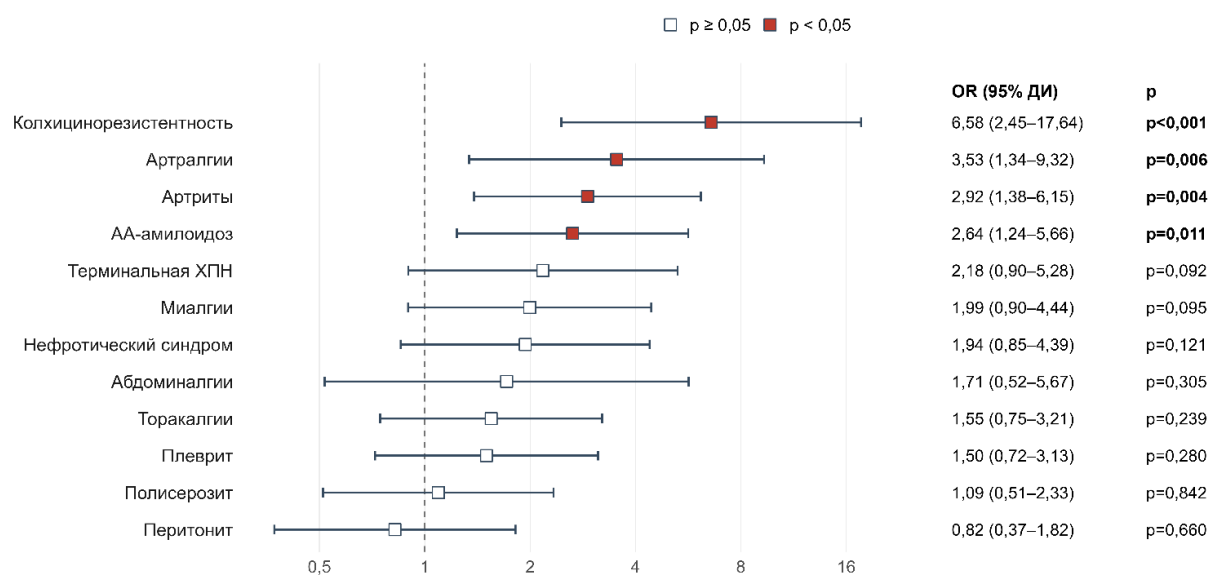


ПВ – патогенный вариант

Рисунок 26 – Отношение числа пациентов с АА-амилоидозом к числу пациентов без него в зависимости от генотипа *MEFV*

В подгруппу «Иные» *MEFV*-варианты были включены пациенты с различными генотипами, в том числе с ВНЗ и ДВ вариантами в гомо/гетерозиготном состоянии – 20 из 30 наблюдений. Пациенты демонстрировали фенотип с наименьшей выраженностью абдоминальных и торакальных симптомов ПБ – боль в животе была у 67% пациентов ($p=0,04$, сравнение с гомозиготами М694V), плевриты и торакалгии соответственно у 20% и 27%. В этой же группе были отмечены эпизоды лихорадки длительностью 7 и более дней и нетипичная для ПБ уртикарная сыпь, которая в 5 из 7 случаев сопровождала гетерозиготный вариант К695R.

Для суммирования влияния гомозиготного статуса М694V проведено сравнение данного генотипа с остальными пациентами основной когорты, имеющими мутации *MEFV* ($n=134$), по частоте основных проявлений, формирующих типичный фенотип ПБ – Рисунок 27.



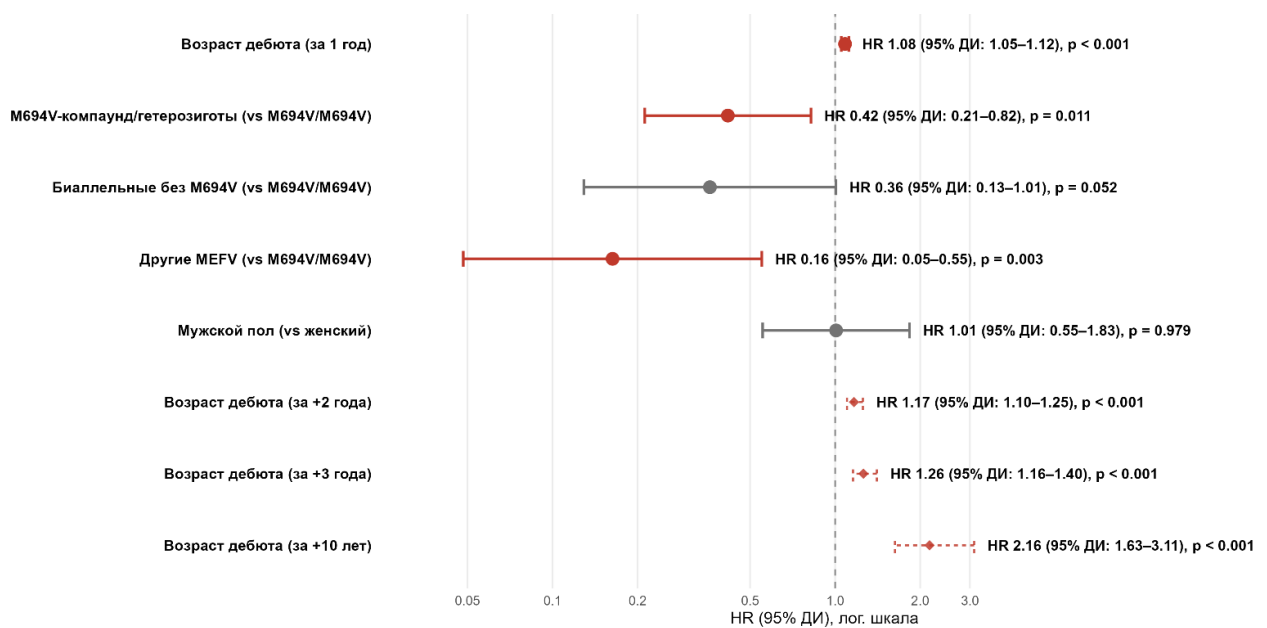
Использован метод χ^2 ; OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ХПН – хроническая почечная недостаточность

Рисунок 27 – Ассоциации гомозиготного статуса М694V с клиническими проявлениями и осложнениями ПБ

Таким образом, гомозиготный статус М694V/М694V в гене *MEFV* характеризовался большей частотой АА-амилоидоза (44,4% против 23,1%,

$p=0,011$), артритов (58,3% против 32,1%, $p=0,004$), артралгий (86,1% против 61,9%, $p=0,006$) и частым развитием колхицинорезистентности (85,3% против 44,9%, $p<0,001$) – данный параметр был оценен суммарно у 141 пациента (из них у 34 гомозигот M694V).

При оценке случаев АА-амилоидоза среди носителей вариантов *MEFV* было определено 47 событий. В многофакторной модели пропорциональных рисков по методу Кокса проанализированы различные генотипы *MEFV* и демографические данные (Рисунок 28).



Модель характеризовалась хорошей дискриминативной способностью (индекс конкордации Харрелла $C=0,724$, $SE=0,043$) и статистически значима (отношение правдоподобия $\chi^2=28,77$; $p<0,001$; тест Вальда $\chi^2=30,49$; $p<0,001$), HR – hazard ratio, отношение рисков; M694V-компаунд/гетерозиготы – гетерозиготы и компаунд-гетерозиготы с мутацией M694V, $n=82$; ДИ – доверительный интервал

Рисунок 28 – Многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса для развития АА-амилоидоза у пациентов с ПБ в зависимости от генотипа

Согласно модели, присутствие в обоих аллелях варианта M694V было независимым предиктором АА, в то время как генотипы с 1 аллелью M694V или без нее демонстрировали уменьшение риска амилоидоза в 2-4,5 раза, однако присутствие двух других патогенных вариантов значимо не отличалось по ассоциированному риску. Эти данные вполне согласуются с распространенным в литературе мнением о проамилоидном значении носительства M694V.

Тем не менее, носительство других генотипов АВЗ, казалось бы, менее патогенных, также могут неожиданно проявлять высокую пенетрантность с развитием типичных атак ПБ с высокими колхицинорезистентностью и риском осложнений. Возможны ситуации, когда ярко выраженных атак ПБ не отмечается, симптомы выражены минимально и, тем не менее, вторичный АА-амилоидоз развивается, как бы беспричинно, в исходе преимущественно субклинического течения заболевания. Такое течение особенно характерно для редких, часто считающихся непатогенными мутаций. Приводим такое клиническое наблюдение.

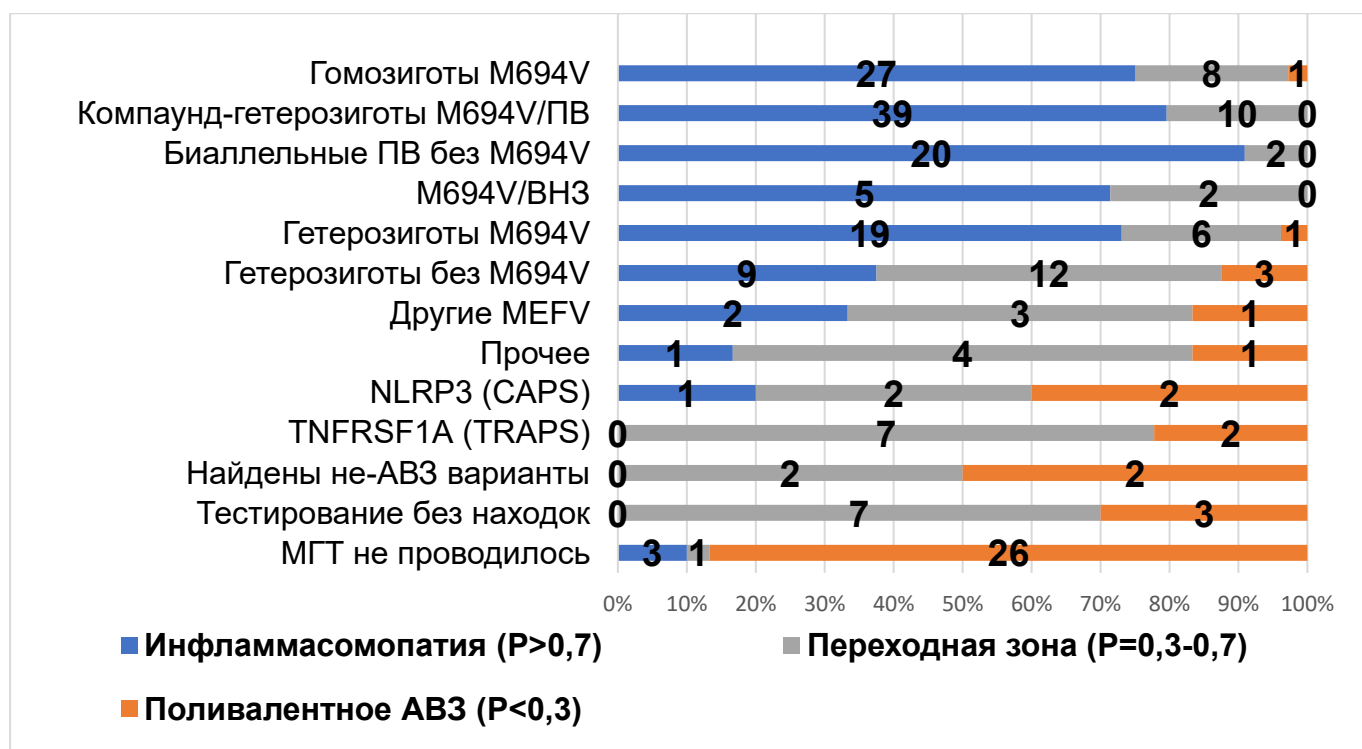
Клиническое наблюдение 9

Пациента, русского, без анамнеза АВЗ в семье, с 11 лет беспокоили атаки острых олигоартритов коленных и голеностопных суставов – симптоматически проводилась терапия нестероидными противовоспалительными средствами. Эпизоды повторялись без четкой периодичности (от 4-6 приступов в год до 1 приступа в 2 года), течение заболевания характеризовалось длительными ремиссиями. При обследовании по месту жительства не выявляли деструктивные изменения в суставах, неоднократно исследованный ревматоидный фактор был отрицательным, маркеры воспаления – в нормальном диапазоне. В дальнейшем присоединились эпизоды уртикарной сыпи, провоцируемой холодом и стрессом, однако с врачами не консультировался. С 55 лет диагностирована гипертоническая болезнь, в общем анализе мочи в это время протеинурия 1,3 г/л, зафиксировано повышение уровня креатинина до 170 мкмоль/л. В дальнейшем отметил появление отеков, протеинурия составила 6 г/сут, в связи с чем инициирована терапия циклофосфамидом 1000 мг однократно и преднизолоном 50 мг/сут с постепенным снижением. В биоптате почки во всех клубочках выявили отложения масс амилоида. Отсутствие моноклональной гаммапатии исключало AL-тип амилоидоза, в то же время в нескольких анализах определяли повышение концентрации «С»-РБ – до 9 мг/л. В возрасте 56 лет впервые госпитализирован в Клинику им. Е. М. Тареева, где, учитывая длительное сохранение воспалительной активности и преимущественное прогрессирующее (рСКФ по креатинину СКД-

ЕРІ 2021 – 37 мл/мин/1,73м²) поражение почек, предполагали АА-тип амилоидоза. При исследовании панели на 5 генов м-АВЗ идентифицирован *MEFV*-вариант К695R в гетерозиготном состоянии. В результате назначения колхицина 1,5 мг/сут отмечена нормализация концентрации «С»-РБ, купирование суставного синдрома и кожных высыпаний. За годы наблюдения уровень креатинина колебался в диапазоне 145-160мкмоль/л, протеинурия сохранялась на субнефротическом уровне. В возрасте 62 лет пациент умер от тромбозмболии легочной артерии.

Таким образом, результаты генетических исследований не могут быть заранее предопределены как однозначно патогенные или нет. По-видимому, выявленные генотипы следует трактовать как подтверждающие не по заранее предписанному классификационной диагностической системой АВЗ правилу, а непосредственно определять в зависимости от клинических проявлений АВЗ и дополнительных данных. В качестве полезного инструмента такой интерпретации можно использовать описанную ранее в этом исследовании модель клинико-патогенетической классификации АВЗ.

Клиническая интерпретация с помощью этой модели позволила распределить выявленные генотипы между паттернами инфламмасомопатии, поливалентного АВЗ и переходной «серой» зоной в соответствии с диаграммой (Рисунок 29).



ПВ – патогенный вариант; ВНЗ – вариант неясного значения; МГТ – молекулярно-генетическое тестирование; Прочее – полигенные носители и пациенты с вариантами, ассоциированными с другими моногенными AB3/недифференцированным AB3

Рисунок 29 – Распределение генотипов среди 3 зон, определяемых моделью машинного обучения

Анализ диаграммы показал, что при выявлении мутаций в гене *MEFV* интерпретация AB3 как поливалентного возможна лишь изредка, преимущественно у гетерозигот без M694V. Однако и в этом случае вероятность инфламмасоматии многократно выше несмотря на то, что практически у половины пациентов ее активность, согласно нашей интерпретации модели, следует доказывать назначением колхицина или блокаторов ИЛ-1 *ex juvantibus*. Важно помнить, что у носителей M694V в части случаев также целесообразна верификация инфламмасоматии назначением терапии *ex juvantibus*. Потребность в такой терапии как методе подтверждения вклада инфламмасоматии возникает более чем у половины носителей мутаций криопирин, полигенных носителей, при TRAPS-синдроме, а также при отсутствии выявленных мутаций. Пациент, как правило попадает в группу поливалентного AB3 при отсутствии генетического тестирования, что значительно затрудняет не только диагностику, но и выбор

терапевтической тактики. Таким пациентам следует в первую очередь рекомендовать проведение широкой программы генетического исследования – полноэкзомного или полногеномного, так как полиморфизм клинической картины АВЗ является верным указанием на множественность воспалительных паттернов в основе патогенеза заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что диагностика АВЗ является значительной проблемой в многопрофильном терапевтическом стационаре, отличается выраженной полисемантичностью диагностических суждений, что приводит к вовлечению широкого круга специалистов – нефрологов, ревматологов, инфекционистов, гематологов, гастроэнтерологов, хирургов и др. Междисциплинарность связана в первую очередь с необходимостью проводить дифференциальный диагноз вокруг таких многоплановых проблем, как лихорадка неясного генеза, боль в животе, артралгии, кожная сыпь.

Особенный драматизм диагностики АВЗ связан с тем, что у значительной части пациентов поводом к поиску воспалительного заболевания является уже развившееся осложнение – вторичный АА-амилоидоз, неминуемо прогрессирующий до терминальной стадии хронической болезни почек при отсутствии лечения. Причем только на первый взгляд может возникнуть впечатление, что главной причиной такой поздней диагностики является низкая информированность врачей об АВЗ. По-видимому, основной причиной длительной диагностики АВЗ, является неспецифичность и, нередко, стертость клинических проявлений, под которыми кроется сложный патогенез воспалительной реакции с высоким риском осложнения амилоидозом.

Среди пациентов основной когорты из каждых пяти наблюдений только в одном диагноз АВЗ предположили при первичном обследовании, у остальных смена диагностической концепции была неоднократной, и средняя длительность установления диагноза достигала 10 лет.

Фактически четкое распознавание АВЗ по клиническим признакам возможно на практике в 2 основных ситуациях: в случае типичных стереотипных атак ПБ с признаками острого доброкачественного перитонита в комбинации с лихорадкой и при наличии у пациента типичной триады синдрома Макла-Уэллса – аутосомно-доминантных тугоухости и рецидивирующей крапивницы наряду со вторичным АА-амилоидозом, или, при нацеленности врача на АВЗ, дуэта крапивницы и

тугоухости. У остальных пациентов отмечают неспецифическое сочетание болей в животе, лихорадки, артралгий, кожных высыпаний разной степени выраженности, обычно со слабой приступообразностью заболевания, что и составляет основную сложность для клинической интерпретации. Среди нашей когорты число наблюдений с неопределенным фенотипом АВЗ составило почти 40%. Сравнение клинической картины заболевания этих пациентов с группой лиц, у которых АВЗ проявлялось типичной симптоматикой, позволило подойти к обоснованию задач генетического исследования при АВЗ и клинической трактовке его результатов.

Этот вопрос непосредственно связан с такой фундаментальной медицинской проблемой, как этиология заболевания. В нем врачи нередко допускают упрощенный подход. Например, у пациента с частыми рецидивами бронхолегочной инфекции этиологическим фактором практически всегда считают обнаруженный инфекционный агент, не обращая достаточного внимания на иммунодефицит и застой по малому кругу у пациента с тяжелой сердечной недостаточностью. По аналогии и выявление той или иной мутации считают достаточным основанием для диагностики наследственной болезни. В последнем случае во многом повинна укорененная традиция интерпретировать причины наследования болезни в соответствии с законами Грегора Менделя. Например, в случае ПБ, аутосомно-рецессивный (не в каждом поколении и вне связи с полом) характер наследования которой хорошо известен, считают необходимым обнаружение двух патогенных мутаций от обоих родителей, в противном случае, когда обнаруживают только одну мутацию в гетерозиготном состоянии, отвергают диагноз наследственного заболевания. Вместе с тем в европейской и отечественной медицине существует длительная и безупречная традиция трактовать причину болезни как результат взаимодействия этиологического фактора и реактивности организма. Этот подход наиболее ярко был закреплен в знаменитой монографии академика И.В.Давыдовского «Проблема причинности в медицине» (1962). Академик Е.М. Тареев в не менее знаменитой монографии «Нефриты» (1958) писал: «Издавна указывалось, что в происхождении заболевания следует учитывать наряду с действием патогенного причинного фактора состояние

сопротивляемости, восприимчивости организма, нередко его сверхчувствительность». Наблюдение за больными АВЗ показывает, что полиморфизм клинической картины как раз характеризует сложную реактивность организма. Диагностика типичного варианта течения ПБ по критериям Tel-HaShomer нередко оказывается не менее, а то и более верным признаком заболевания, чем результаты генетического исследования. В это же время сложная полиморфная клиническая картина в ряде случаев указывает на вовлеченность множества механизмов воспалительного ответа организма на дисфункцию (поливалентный ответ), вызванную найденной мутацией. Таким образом, изучение реактивности организма при АВЗ является важнейшим этапом решения вопроса о нозологической верификации заболевания, а внешним проявлением этой реактивности является клиническая картина заболевания, доступная непосредственному наблюдению.

В проведенном исследовании признаками отклоненной реактивности на АВЗ, указывающими на поливалентный паттерн воспаления, были абдоминалгии без признаков перитонита, склонность к формированию экссудата в области серозных оболочек, трансформация лихорадки в субфебрилитет, хронизация артрита с формированием эрозий суставных поверхностей, наличие разнообразных кожных проявлений, тонзиллофарингита, лимфаденопатии и гепатолиенального синдрома. Особенно ценна трактовка этих проявлений в дебюте заболевания, так как последующее течение АВЗ нередко демонстрирует признаки адаптивной реактивности и стертости клинической картины (иногда даже у пациентов с типичными проявлениями в начале). Еще одной важной характеристикой неопределенного фенотипа АВЗ было более позднее начало заболевания.

Трудности диагностики АВЗ с неопределенным фенотипом связаны также с тем, что эти пациенты демонстрируют значительный перекрест по критериям различных ревматологических заболеваний – например, по клиническим параметрам болезни Стилла и TRAPS. Тем не менее, оба фенотипа сохраняют единство проявлений, доказывающее существование переходных клинических форм. Такими объединяющими признаками в исследовании, наряду с тенденцией

к стертому течению, были одинаковой по частоте вовлеченность в Группе 1 и 2 суставов и мышц, отсутствие различий в частоте амилоидоза.

Высокая вероятность развития амилоидоза, которая по данным исследования не зависит от выраженности клинических проявлений, делает особенно актуальной разработку методов обнаружения минимальной активности АВЗ, с целью ее дальнейшего подавления. Такой подход, совместно с ранним назначением генетического исследования, по-видимому, является основным методом предотвращения вторичного амилоидоза, а также важен для формирования тактики лечения и незаменим при подготовке пациента к трансплантации почки в случае поздней диагностики.

Проведенное исследование показало, что необходим тщательный мониторинг маркеров острой фазы воспаления – «С»-реактивного белка по высокочувствительной методике и сывороточного амилоидного А-белка. Последний в исследовании показал себя более чувствительным по сравнению с «С»-РБ. Более того, зависимость между обоими белками по мере повышения концентрации в крови приобретает все более нелинейный характер. Анализ уравнения нелинейной регрессии показал, что уже в пределах референсного интервала происходит перелом кривой (вторая производная) на преимущественное повышение SAA, и точка этого перелома располагается в окрестности значения 2 мг/л для «С»-реактивного белка. Практически у всех здоровых лиц контрольной подгруппы (19 из 21) значения «С»-реактивного белка были ниже 2 мг/л. Эти данные указывают на существование в пределах референсного интервала «серой» зоны тлеющего воспаления и определяют важность достижения у пациентов АВЗ строгой нормализации обоих параметров. Отметим также, что уровни маркеров воспаления могут служить для оценки эффективности терапии. В случаях недостаточной эффективности оправдано предположение о более сложном воспалительном паттерне АВЗ, при котором контроль только инфламмасомопатии не позволяет полностью подавить воспалительную активность.

По итогам выполненного клинического анализа был разработан подход, позволивший условно разграничить преобладающий паттерн воспаления на три

типа – инфламмасомопатию, поливалентное АВЗ и переходную «серую» зону с разной клинической значимостью. Применение модели *ad hoc* позволяет с высокими показателями чувствительности (89,5%) и специфичности (75,3%) сформулировать задачи генетического исследования. У лиц, отнесенных моделью к группе инфламмасомопатии, главной задачей выявления мутации АВЗ является верификация диагноза с целью коррекции терапии. У лиц с поливалентным АВЗ целесообразно с самого начала проводить широкое генетическое исследование (желательно полноэкзомное или полногеномное), при этом по результатам тестирования, вероятно, потребуется дополнительное изучение особенностей воспалительной реактивности организма для более точной трактовки патогенеза АВЗ. Например, у лиц с панникулитами информативным может оказаться исследование интерфероновой сигнатуры, а у лиц с аутоантителами можно констатировать активность системы специфического иммунитета. Кроме того, у части пациентов нельзя исключить возможность трансформации АВЗ в лимфопролиферативное заболевание. У лиц, для которых прогноз модели можно трактовать как находящийся в переходной «серой» зоне, оправдано предположение об активности инфламмасомопатии (в том числе при неоднозначных результатах генетического исследования), что может потребовать не только расширения МГТ, но и назначения терапии *ex juvantibus* с целью верификации этого воспалительного паттерна.

При анализе модели показано, что она также может быть эффективной *post hoc* для правильной интерпретации результатов проведенного МГТ (прогностическая ценность положительного результата 87,3%, отрицательного результата – 79,2%). В частности, многие генотипы, которые не определяются классификационными критериями м-АВЗ 2019 года в качестве подтверждающих, фактически часто сопровождаются яркой клинической картиной, больше характерной для носителей нескольких патогенных мутаций. Так, по данным исследования, гетерозиготы по М694V в гене *MEFV* почти в 8 раз чаще характеризовались типичной симптоматикой ПБ, чем неопределенным фенотипом. Таким образом, клиническая трактовка выявленных генетических вариантов не

может базироваться только на квалификации авторитетных генетических баз данных, основанных на литературных источниках. Оценку влияния мутаций следует проводить с учетом реальных клинических симптомов АВЗ у пациента, что соответствует понятию этиологии по И.В. Давыдовскому как характеристики взаимосвязи этиологического фактора и реактивности организма – в данном случае мутации и фенотипа АВЗ. Такую задачу сопряжения как раз и способна выполнить разработанная модель оценки клинических проявлений.

ВЫВОДЫ

По итогам проведенного исследования сделаны следующие выводы:

1. У 183 (78,2%) пациентов на этапе диагностики имели место множественные диагностические концепции, которые являлись фактором задержки распознавания АВЗ на 10 и более лет, нередко (у 15%) уже на этапе осложнения вторичным АА-амилоидозом. Риск амилоидоза ассоциировался с поздним дебютом АВЗ и повышался в 2,39 раз (HR, 95% ДИ 1,35-4,24; $p=0,003$) у лиц с началом АВЗ в 18-40 лет и в 6,85 раз при дебюте >40 лет (HR, 95% ДИ 2,71-17,31; $p<0,001$) по сравнению с детским дебютом.

2. Клинически неопределенный фенотип отмечен у 37,6% пациентов и проявлялся абдоминалгиями без признаков перитонита (30,7%), трансформацией лихорадки в субфебрилитет (20,5%), хроническим артритом с формированием эрозий суставных поверхностей (16%), наличием макулопапулезных (28,4%) и уртикарных высыпаний (14,8%), а также развитием тонзиллофарингита (27,3%), лимфаденопатии (30,7%), гепатолиенального синдрома (21,6%) и возможностью накопления экссудата в области серозных оболочек (6,8%).

3. SAA является более чувствительным диагностическим маркером воспаления, включая субклиническое течение, и даже в условиях минимальной выраженности воспалительных проявлений, когда «С»-реактивный белок находится еще в пределах референтной зоны – до 5 мг/л.

4. Для формулирования задач генетического исследования и клинической интерпретации его результатов эффективным инструментом (AUC 0,893, 95% ДИ 0,848–0,938) является разработанная модель машинного обучения, позволяющая разграничить по механизму инфламмасомопатию и поливалентное АВЗ, а также выделить переходную зону между ними.

5. Согласно интерпретации модели на инфламмасомопатию указывает выявление мутации M694V и иных патогенных мутаций в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состояниях, что позволяет ограничиться исследованием гена *MEFV*. У носителей остальных мутаций *MEFV*, других АВЗ, а также с

подозрением на инфламмасомопатию при отсутствии каких-либо мутаций для оценки ее вклада возможно назначение колхицина или блокаторов ИЛ-1 *ex juvantibus*. В случаях поливалентности оправдано проведение широкого генетического исследования: полноэкзомного или полногеномного.

6. Преобладающим генетическим нарушением при АВЗ являются варианты в гене *MEFV*, среди которых доминирует мутация M694V (69,4%). Тяжесть проявлений АВЗ и особенно риск амилоидоза возрастают у различных гетерозигот с этой мутацией и достигают максимума у гомозигот M694V. Гетерозиготное носительство M694V у 88,5% пациентов сопровождалось развитием клинически явного заболевания. Выделены наиболее фенотипически значимые генотипы: гомозиготы M694V/M694V, биаллельные M694V/ПВ и по другим ПВ, компаунд-гетерозиготы M694V/не-ПВ, гетерозиготы M694V и другие генотипы *MEFV*.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. АВЗ следует включать в круг дифференциального диагноза при синдроме лихорадки неясного генеза, при неясных болях в животе, артритах, рецидивирующей неаллергической сыпи.
2. Полиморфность клинической картины не исключает моногенной формы АВЗ и сопряжена с не меньшим риском осложнений, включая АА-амилоидоз – пациентам с дебютом старше 18 лет важно исследовать протеинурию и обсудить показания к проведению морфологического исследования. При оценке клинических проявлений АВЗ важно обращать внимание на частоту приступов в дебюте и возраст начала заболевания.
3. Предпочтительно для оценки выраженности воспаления, в том числе субклинического, использовать определение концентрации SAA в крови совместно с оценкой «С»-РБ.
4. При предсказанной вероятности инфламмасомопатии $P > 0,7$ по результатам применения разработанной ансамблевой модели рекомендовать исследование 1 гена или панели на основные моногенные формы АВЗ, а также рассмотреть возможность начала терапии колхицином и/или блокаторами ИЛ-1.
5. При предсказанной вероятности инфламмасомопатии $P < 0,3$ по результатам применения разработанной ансамблевой модели рекомендовать широкое генетическое исследование (полноэкзомное/полногеномное секвенирование), что позволит обосновать иной подход к лечению.
6. При предсказанной вероятности инфламмасомопатии $0,3 \leq P \leq 0,7$ по результатам применения разработанной ансамблевой модели оправдано не только широкое генетическое исследование, но и проверочное лечение колхицином и/или блокаторами ИЛ-1 для уточнения роли инфламмасомопатии.
7. Обязательным условием оценки результатов генетического исследования является учет совокупности клинических особенностей АВЗ, тогда как классификация генетического варианта по базам Infevers, ClinVar, хотя и

является необходимой, не имеет достаточного диагностического значения для конкретного пациента.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- AB3 – аутовоспалительные заболевания
- АНФ – антинуклеарный фактор
- АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов
- АС – анкилозирующий спондилит
- АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
- БОФ – белки острой фазы
- БС – болезнь Стилла
- ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
- ВНЗ – вариант неясного/неопределенного значения
- вч-«С»-РБ – высокочувствительный «С»-реактивный белок
- ГИБП – гено-инженерные биологические препараты
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДВ – доброкачественный вариант
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИЛ – интерлейкин
- ИМТ – индекс массы тела
- иА-AB3 – индекс активности аутовоспалительного заболевания
- иЗТ – индекс затяжного течения
- иС – индекс серозита
- ИФН – интерферон
- м-AB3 – моногенное аутовоспалительное заболевание
- МГТ – молекулярно-генетическое тестирование
- МО – машинное обучение
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- н-AB3 – немонагенное аутовоспалительное заболевание
- ндAB3 – недифференцированное аутовоспалительное заболевание

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОШ – отношение шансов

ПАВ – рин-ассоциированное аутовоспаление

ПБ – периодическая болезнь

ПВ – патогенный вариант

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РФ – ревматоидный фактор

«С»-РБ – «С»-реактивный белок

СДВ – скорее доброкачественный вариант

СМи – суставно-мышечный индекс

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПВ – скорее патогенный вариант

ССЛ – семейная средиземноморская лихорадка

СШ – синдром Шницлер

сЮИА – системный ювенильный идиопатический артрит

ТПН – терминальная почечная недостаточность

ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа

ХБП – хроническая болезнь почек

ЮИА- ювенильный идиопатический артрит

АА – вторичный АА-амилоидоз

ACMG/AMP – American College of Medical Genetics and Genomics / Association for Molecular Pathology

ADDI – Autoinflammatory Disease Damage Index

AIDAI – Auto-Inflammatory Diseases Activity Index

CAPS – cryopyrin-associated periodic syndromes

CINCA/NOMID – chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome / neonatal-onset multisystem inflammatory disease

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula

DADA2 – deficiency of adenosine deaminase 2

EULAR/PReS – European Alliance of Associations for Rheumatology / Paediatric Rheumatology European Society

FCAS – familial cold autoinflammatory syndrome

GTD – genetically transitional disease

GWAS – genome-wide association study

HA20 – haploinsufficiency of A20

HLA – human leukocyte antigens

IgM – Immunoglobulin M

INSAID – International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases

ISSF – International Severity Scoring System for FMF

MHC-I – major histocompatibility complex class I

MKD/HIDS - mevalonate kinase deficiency / hyperimmunoglobulinemia D syndrome

MWS - Muckle–Wells syndrome

NGS - next-generation sequencing

PAAD – pyrin-associated autoinflammation

PAAND – pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis

PAPA – pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne

PFAPA – periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis

SAA – serum amyloid A; сывороточный амилоидный А-белок

SAPHO – synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis

SURF – syndrome of undifferentiated recurrent fever

TRAPS – tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome

VEXAS – vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic (syndrome)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. АА-амилоидоз: этиология, клинические проявления и эффективность ингибиторов рецепторов интерлейкина-6 / П.И. Новиков, В.В. Рамеев, Н.М. Буланов [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2025. – Т. 34. – № 3. – С. 55–64.
2. Анализ современной этиологии АА-амилоидоза и оценка влияния ее изменений на диагностику и подходы к лечению / В.В. Рамеев, Л.В. Козловская, А.С. Рамеева [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 6. – С. 672–678.
3. Аутоиммунитет и аутовоспаление в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний / Н.П. Шилкина, И.В. Масина, И.В. Дряженкова [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 12. – С. 120–125.
4. Бекетова, Т.В. Моногенные аутовоспалительные синдромы с чертами системных васкулитов: новая область ревматологии / Т.В. Бекетова, М.Ф. Бекетова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2023. – Т. 61. – № 4. – С. 458–465.
5. Болезнь Стилла взрослых у пациента с мутацией в гене периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадки) / В.В. Рамеев, А.В. Новиков, М.В. Барсук [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – Т. 33. – № 4. – С. 51–57.
6. Воробьева, Н.В. НЕТоз: молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии / Н.В. Воробьева, Б.В. Черняк // Биохимия. – 2020. – Т. 85. – № 10. – С. 1178–1190.
7. Как распознать пациента с аутовоспалительным синдромом: клинико-диагностические алгоритмы / М.М. Костик, Л.С. Снегирева, М.Ф. Дубко [и др.] // Современная ревматология. – 2013. – Т. 7. – № 3. – С. 14–20.
8. Клинико-генетическая характеристика больных с TRAPS (периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли) по данным федерального ревматологического центра / С.О. Салугина, Е.С. Фёдоров, М.И.

Каледа [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 4. – С. 64–71.

9. Лечение колхицинрезистентной периодической болезни: ретроспективное когортное исследование / М.В. Барсук, А.В. Новиков, В.В. Рамеев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – Т. 33. – № 2. – С. 49–55.

10. Моисеев, С.В. Дифференциальный диагноз системных аутовоспалительных заболеваний / С.В. Моисеев, В.В. Рамеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – Т. 31. – № 2. – С. 5–13.

11. Моногенный семейный аутовоспалительный Бехчето-подобный синдром/синдром гаплонедостаточности A20-новая форма аутовоспалительной патологии. Обзор литературы и описание случаев / синдром гаплонедостаточности A20 - новая форма аутовоспалительной патологии. Обзор литературы и описание случаев / Е.С. Фёдоров, С.О. Салугина, Е.Ю. Захарова [и др.] // Ревматология. Наука и практика. – 2024. – Т. 62. – № 2. – С. 216–226.

12. Низкопенетрантная мутация R92Q (p. Arg121Gln) гена TNFRSF1A: значение и варианты фенотипов. Успешный опыт применения ингибитора интерлейкина 1 канакинумаба у пациентки-носительницы мутации R92Q с тяжелым фенотипом TRAPS / Е.С. Фёдоров, С.О. Салугина, Е.Ю. Захарова [и др.] // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14. – № 3. – С. 102–110.

13. Периодический синдром, ассоциированный с мутацией рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS) / В.В. Рамеев, Л.В. Лысенко, С.О. Салугина [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2023. – Т. 32. – № 2. – С. 43–50.

14. Рамеев, В.В. Концепция аутовоспаления в генезе подагры и гиперурикемии / В.В. Рамеев, М.С. Елисеев, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – Т. 28. – № 2. – С. 28–33.

15. Рамеев, В.В. Синдром Макла-Уэллса, обусловленный новой мутацией криопирин: успешное лечение антагонистом интерлейкина-1 / В.В. Рамеев, Л.В. Козловская, М.В. Богданова // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84. – № 6. – С. 53–59.

16. Колхицинрезистентность – актуальная проблема в диагностике и лечении периодической болезни / М.В. Барсук, А.В. Новиков, В.В. Рамеев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2025. – Т. 35. – № 2. – С. 37–43.
17. Результаты молекулярно-генетического тестирования у 115 пациентов с предполагаемым моногенным аутовоспалительным заболеванием / М.Ф. Бекетова, С.О. Салугина, Е.С. Фёдоров [и др.] // Современная ревматология. – 2026. – Т. 20. – № 1. – С. 63–70.
18. Рекомендации EULAR/PrES по лечению периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадки) / С.В. Моисеев, В.В. Рамеев, А.В. Новиков [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2025. – Т. 34. – № 4. – С. 7–13.
19. Салугина, С.О. Генно-инженерные биологические препараты при основных моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Опыт применения в ревматологической практике / С.О. Салугина, Е.С. Фёдоров, М.И. Каледа // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15. – № 4. – С. 24–30.
20. Сывороточный кальгранулин С-высокочувствительный показатель активности аутовоспаления у больных семейными периодическими лихорадками / М.В. Богданова, В.В. Рамеев, Л.В. Козловская [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – № 6. – С. 58.
21. Трудности диагностики периодической болезни: акцент на нетипичных клинических проявлениях / М.В. Барсук, А.В. Новиков, Т.А. Михалина [и др.] // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96. – № 6. – С. 622–627.
22. 2015 Gout Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative / T. Neogi, J.L.Th.A. Jansen, N. Dalbeth [et al.] // Arthritis & Rheumatology. – 2015. – Vol. 67. – № 10. – P. 2557–2568.
23. 3D clustering of gene expression data from systemic autoinflammatory diseases using self-organizing maps (Clust3D) / O.D. Papagiannopoulos, V.C. Pezoulas, C. Papaloukas, D.I. Fotiadis // Computational and Structural Biotechnology Journal. – 2024. – Vol. 23. – P. 2152–2162.

24. A candidate gene for familial Mediterranean fever / A. Bernot, C. Clepet, A. Bernot [et al.] // *Nature Genetics*. – 1997. – Vol. 17. – № 1. – P. 25–31.
25. A Case Of Late Diagnosis Of Familial Mediterranean Fever Complicated By AA-Amyloidosis / S.I. Shchadneva, E.E. Ustinova, L.V. Belozertseva [et al.] // *The Clinician*. – 2018. – Vol. 12. – № 2. – P. 37–42.
26. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1 / Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2 // *Nature Genetics*. – 2010. – Vol. 42. – № 11. – P. 985–990.
27. A novel Pyrin-Associated Autoinflammation with Neutrophilic Dermatitis mutation further defines 14-3-3 binding of pyrin and distinction to Familial Mediterranean Fever / F. Moghaddas, R. Llamas, D. De Nardo [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2017. – Vol. 76. – № 12. – P. 2085–2094.
28. A novel serum calprotectin (MRP8/14) particle-enhanced immuno-turbidimetric assay (sCAL turbo) helps to differentiate systemic juvenile idiopathic arthritis from other diseases in routine clinical laboratory settings / D. Foell, M. Saers, C. Park [et al.] // *Molecular and Cellular Pediatrics*. – 2023. – Vol. 10. – № 1. – P. 14.
29. A role for neutrophils in early enthesitis in spondyloarthritis / Z. Stavre, C. Bridgewood, Q. Zhou [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2022. – Vol. 24. – № 1. – P. 24.
30. A severe autosomal-dominant periodic inflammatory disorder with renal AA amyloidosis and colchicine resistance associated to the MEFV H478Y variant in a Spanish kindred: An unusual familial Mediterranean fever phenotype or another MEFV-associated periodic inflammatory disorder? / A. Aldea, J.M. Campistol, J.I. Arostegui [et al.] // *American Journal of Medical Genetics Part A*. – 2004. – Vol. 124A. – № 1. – P. 67–73.
31. A Single Testing of Serum Amyloid A Levels as a Tool for Diagnosis and Treatment Dilemmas in Familial Mediterranean Fever / Y. Berkun, S. Padeh, B. Reichman [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2007. – Vol. 37. – № 3. – P. 182–188.

32. Absence of NLRP3 somatic mutations and VEXAS -related UBA1 mutations in a large cohort of patients with Schnitzler syndrome / C. Louvri r, F. Awad, S. Amselem [et al.] // *Allergy*. – 2022. – Vol. 77. – № 11. – P. 3435–3436.
33. Akpolat, T. Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients / T. Akpolat, O.  zkaya, S.  zen // *Gene*. – 2012. – Vol. 492. – № 1. – P. 285–289.
34. Alay, M.T. A novel seven-tier framework for the classification of MEFV missense variants using adaptive and rigid classifiers / M.T. Alay // *Scientific Reports*. – 2025. – Vol. 15. – № 1. – P. 9054.
35. Albaker, A.R. Current Review of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: What Do Paediatricians Need to Know? / A.R. Albaker // *Open Journal of Pediatrics*. – 2020. – Vol. 10. – № 4. – P. 769–801.
36. Al-Ewaidat, O.A. Emerging AI- and Biomarker-Driven Precision Medicine in Autoimmune Rheumatic Diseases: From Diagnostics to Therapeutic Decision-Making / O.A. Al-Ewaidat, M.M. Naffaa // *Rheumato*. – 2025. – Vol. 5. – № 4. – P. 17.
37. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study / T. Kasifoglu, S.Y. Bilge, I. Sari [et al.] // *Rheumatology*. – 2014. – Vol. 53. – № 4. – P. 741–745.
38. Amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever: machine learning-based prediction models / B. Aktas, E. Azman, Y.E. Oner [et al.] // *Rheumatology*. – 2026. – Vol. 65. – № 5. – P. keag216.
39. An Autoinflammatory Disease with Deficiency of the Interleukin-1–Receptor Antagonist / I. Aksentijevich, S.L. Masters, P.J. Ferguson [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360. – № 23. – P. 2426–2437.
40. An Update on Autoinflammatory Diseases: Relopathies / A. Steiner, C.R. Harapas, S.L. Masters, S. Davidson // *Current Rheumatology Reports*. – 2018. – Vol. 20. – № 7. – P. 39.
41. An, J. Autoinflammatory Diseases: A Review / J. An, A. Marwaha, R.M. Laxer // *The Journal of Rheumatology*. – 2024. – Vol. 51. – № 9. – P. 848–861.

42. Analysis of clinical manifestations and spectrum of pharmacotherapy in Moscow and St. Petersburg cohorts of patients with adult-onset Still's disease / K.E. Zotkina, A.V. Torgashina, V.Yu. Myachikova [et al.] // *Modern Rheumatology Journal*. – 2024. – Vol. 18. – № 1. – P. 47–53.
43. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans / M. Lek, K.J. Karczewski, E.V. Minikel [et al.] // *Nature*. – 2016. – Vol. 536. – № 7616. – P. 285–291.
44. Ancient Missense Mutations in a New Member of the RoRet Gene Family Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever / The International FMF Consortium // *Cell*. – 1997. – Vol. 90. – № 4. – P. 797–807.
45. Application of machine learning techniques to explore the occurrence of macrophage activation syndrome in Still's disease: results from the GIRRCS AOSD Study Group and the AIDA Network Still's Disease Registry / P. Ruscitti, F. Masedu, A. Vitale [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2026. – Vol. 17. – P. 1811317.
46. Artificial intelligence and database for NGS-based diagnosis in rare disease / Y.W. Choon, Y.F. Choon, N.A. Nasarudin [et al.] // *Frontiers in Genetics*. – 2024. – Vol. 14. – P. 1258083.
47. Artificial intelligence for autoimmune diseases / A. Mahajan, A.H. LaChance, A. Rodman [et al.] // *NPJ Digital Medicine*. – 2025. – Vol. 8. – № 1. – P. 628.
48. Artificial intelligence for predicting treatment responses in autoimmune rheumatic diseases: advancements, challenges, and future perspectives / Y. Yang, Y. Liu, Y. Chen [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1477130.
49. Assessment of type I interferon signatures in undifferentiated inflammatory diseases: A Japanese multicenter experience / T. Miyamoto, Y. Honda, K. Izawa [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 905960.
50. Atypical Familial Mediterranean Fever in a Japanese Boy with Heterozygous MEFV p.Ser503Cys Exon 5 Variant / T. Sato, S. Takezaki, T. Goto [et al.] // *Case Reports in Pediatrics*. – 2021. – Vol. 2021. – № 1. – P. 6650226.
51. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases / Z. Szekanecz, I.B. McInnes, G. Schett [et al.] // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2021. – Vol. 17. – № 10. – P. 585–595.

52. Autoinflammation and autoimmunity: Bridging the divide / A. Doria, M. Zen, S. Bettio [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2012. – Vol. 12. – № 1. – P. 22–30.
53. Autosomal dominant familial Mediterranean fever in Northern European Caucasians associated with deletion of p.M694 residue-a case series and genetic exploration / D.M. Rowczenio, D.S. Iancu, H. Trojer [et al.] // *Rheumatology*. – 2017. – Vol. 56. – № 2. – P. 209–213.
54. Behçet-like Syndromes: A Comprehensive Review / G. Mancuso, I. Salvadè, A. Ognà [et al.] // *Dermatopathology*. – 2026. – Vol. 13. – № 1. – P. 7.
55. Ben-Chetrit, E. Familial Mediterranean Fever in the World / E. Ben-Chetrit, I. Touitou // *Arthritis Care & Research*. – 2009. – Vol. 61. – № 10. – P. 1447–1453.
56. Ben-Chetrit, E. The significance of carrying MEFV variants in symptomatic and asymptomatic individuals / E. Ben-Chetrit, I. Touitou // *Clinical Genetics*. – 2024. – Vol. 106. – № 3. – P. 217–223.
57. Benhamou, C.L. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondyloarthropathies? / C.L. Benhamou, A.M. Chamot, M.F. Kahn // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 1988. – Vol. 6. – № 2. – P. 109–112.
58. Booth, D.R. The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever / D.R. Booth // *QJM*. – 2000. – Vol. 93. – № 4. – P. 217–221.
59. Breaking down the fences among registries on autoinflammatory diseases: the E-Merge project / Y. Vyzhga, V. Hentgen, R. Caorsi [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2023. – Vol. 18. – № 1. – P. 191.
60. Broderick, L. IL-1 and autoinflammatory disease: biology, pathogenesis and therapeutic targeting / L. Broderick, H.M. Hoffman // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2022. – Vol. 18. – № 8. – P. 448–463.
61. Brown, M.A. Genetics of ankylosing spondylitis-insights into pathogenesis / M.A. Brown, T. Kenna, B.P. Wordsworth // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2016. – Vol. 12. – № 2. – P. 81–91.

62. Broz, P. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling / P. Broz, V.M. Dixit // *Nature Reviews Immunology*. – 2016. – Vol. 16. – № 7. – P. 407–420.
63. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes / F. De Benedetti, M. Gattorno, J. Anton [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 378. – № 20. – P. 1908–1919.
64. Characteristics and course of patients with AA amyloidosis: single centre experience with 174 patients from Turkey / M. Bektas, N. Koca, E. Oguz [et al.] // *Rheumatology*. – 2024. – Vol. 63. – № 2. – P. 319–328.
65. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers / M. Gattorno, M. Hofer, S. Federici [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2019. – Vol. 78. – № 8. – P. 1025–1032.
66. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study / W. Taylor, D. Gladman, P. Helliwell [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2006. – Vol. 54. – № 8. – P. 2665–2673.
67. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death / J. Shi, Y. Zhao, K. Wang [et al.] // *Nature*. – 2015. – Vol. 526. – № 7575. – P. 660–665.
68. ClinGen – The Clinical Genome Resource / H.L. Rehm, J.S. Berg, L.D. Brooks [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372. – № 23. – P. 2235–2242.
69. Clinical and Molecular Phenotypes of Low-Penetrance Variants of NLRP3: Diagnostic and Therapeutic Challenges / J.B. Kuemmerle-Deschner, D. Verma, T. Endres [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2017. – Vol. 69. – № 11. – P. 2233–2240.
70. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations / H.J. Lachmann, B. Şengül, T.U. Yavuzşen [et al.] // *Rheumatology*. – 2006. – Vol. 45. – № 6. – P. 746–750.
71. Clinical characteristics and genetic analyses of 187 patients with undefined autoinflammatory diseases / N.M. Ter Haar, C. Eijkelboom, L. Cantarini [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2019. – Vol. 78. – № 10. – P. 1405–1411.

72. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever / E. Pras, A. Livneh, J.E. Balow [et al.] // *American Journal of Medical Genetics*. – 1998. – Vol. 75. – № 2. – P. 216–219.
73. Clinical disease among patients heterozygous for familial mediterranean fever / D. Marek-Yagel, Y. Berkun, S. Padeh [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2009. – Vol. 60. – № 6. – P. 1862–1866.
74. Clinical evaluation of R202Q alteration of MEFV genes in Turkish children / E. Comak, S. Akman, M. Koyun [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2014. – Vol. 33. – № 12. – P. 1765–1771.
75. Clinical features and functional significance of the P369S/R408Q variant in pyrin, the familial Mediterranean fever protein / J.G. Ryan, S.L. Masters, M.G. Booty [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2010. – Vol. 69. – № 7. – P. 1383–1388.
76. Clinical impact of whole-exome sequencing: 10 years of the Great Ormond Street Hospital Autoinflammation Centre of Excellence experience / F. Price-Kuehne, A. Burleigh, E. Omoyinmi [et al.] // *Rheumatology*. – 2026. – Vol. 65. – № 2. – P. keag046.
77. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype / M.J. Landrum, J.M. Lee, G.R. Riley [et al.] // *Nucleic Acids Research*. – 2014. – Vol. 42. – № 1. – P. D980–D985.
78. Clustering reveals diagnostic overlap between Still's disease and a hyperinflammatory subset of seronegative rheumatoid arthritis / A. Mercier-Guery, T. El-Jammal, N. El-Nayef [et al.] // *Scientific Reports*. – 2026. – Vol. 16. – № 1. – P. 10339.
79. Colchicine-responsive chronic recurrent multifocal osteomyelitis with MEFV mutations: a variant of familial Mediterranean fever? / M. Shimizu, Y. Tone, A. Toga [et al.] // *Rheumatology*. – 2010. – Vol. 49. – № 11. – P. 2221–2223.
80. Comparative analysis of exon 10 and non-exon 10 variants in children with familial mediterranean fever: a retrospective cohort study / B. Menentoğlu, S.D. Arık, P. Prencuva Akyürek [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2026. – Vol. 185. – № 3. – P. 169.
81. Complex regulation of alarmins S100A8/A9 and secretion via gasdermin D pores exacerbates autoinflammation in familial Mediterranean fever / S.K. Jorch, A. McNally,

- P. Berger [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2023. – Vol. 152. – № 1. – P. 230–243.
82. Comprehensive clinical phenotype, genotype and therapy in Yao syndrome / H. Nomani, S. Wu, A. Saif [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1458118.
83. Concerted action of wild-type and mutant TNF receptors enhances inflammation in TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome / A. Simon, H. Park, R. Maddipati [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2010. – Vol. 107. – № 21. – P. 9801–9806.
84. Concordance between CRP and SAA in familial Mediterranean fever during attack-free period: A study of 218 patients / K. Stankovic Stojanovic, V. Hentgen, S. Fellahi [et al.] // *Clinical Biochemistry*. – 2017. – Vol. 50. – № 4-5. – P. 206–209.
85. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study / E. Ben-Chetrit, M. Gattorno, A. Gul [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – Vol. 77. – № 11. – P. 1558–1565.
86. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative / S. Hansmann, E. Lainka, G. Horneff [et al.] // *Pediatric Rheumatology Online Journal*. – 2020. – Vol. 18. – № 1. – P. 17.
87. C-reactive protein is more suitable than Serum Amyloid A to monitor crises and attack-free periods in Systemic Auto-Inflammatory Diseases. / A.-S. Parentelli, A.-A. Lopes, S. Fellahi [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2024. – Vol. 127. – P. 91–96.
88. Criteria for diagnosis of Behçet's disease / International Study Group for Behçet's Disease // *Lancet*. – 1990. – Vol. 335. – № 8697. – P. 1078–1080.
89. Criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever / A. Livneh, P. Langevitz, D. Zemer [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 1997. – Vol. 40. – № 10. – P. 1879–1885.
90. Crow, Y.J. The type I interferonopathies: 10 years on / Y.J. Crow, D.B. Stetson // *Nature Reviews Immunology*. – 2022. – Vol. 22. – № 8. – P. 471–483.

91. Crow, Y.J. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity / Y.J. Crow // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2011. – Vol. 1238. – № 1. – P. 91–98.
92. Cudrici, C. Revisiting TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS): Current Perspectives / C. Cudrici, N. Deutch, I. Aksentijevich // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 9. – P. 3263.
93. Cytokine «fine tuning» of enthesis tissue homeostasis as a pointer to spondyloarthritis pathogenesis with a focus on relevant TNF and IL-17 targeted therapies / T. Russell, C. Bridgewood, H. Rowe [et al.] // *Seminars in Immunopathology*. – 2021. – Vol. 43. – № 2. – P. 193–206.
94. Decoding variants of uncertain significance in systemic autoinflammatory diseases / G. Boursier, A. Carbone, S. Savic, T. Henry // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2026.
95. Dehlin, M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors / M. Dehlin, L. Jacobsson, E. Roddy // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2020. – Vol. 16. – № 7. – P. 380–390.
96. Detection of low-level parental somatic mosaicism for clinically relevant SNVs and indels identified in a large exome sequencing dataset / D.D. Domogala, T. Gambin, R. Zemet [et al.] // *Human Genomics*. – 2021. – Vol. 15. – № 1. – P. 72.
97. Development and Implementation of the AIDA International Registry for Patients With Undifferentiated Systemic AutoInflammatory Diseases / F. Della Casa, A. Vitale, G. Lopalco [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 908501.
98. Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF) / E. Demirkaya, C. Acikel, P. Hashkes [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2016. – Vol. 75. – № 6. – P. 1051–1056.
99. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) / J.B. Kuemmerle-Deschner, S. Ozen, P.N. Tyrrell [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2017. – Vol. 76. – № 6. – P. 942–947.
100. Diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children / M. Gattorno, M.P. Sormani, A. D’Ossualdo [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2008. – Vol. 58. – № 6. – P. 1823–1832.

101. Disease Phenotype and Outcome Depending on the Age at Disease Onset in Patients Carrying the R92Q Low-Penetrance Variant in TNFRSF1A Gene / E. Ruiz-Ortiz, E. Iglesias, A. Soriano [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 299.
102. Disease severity and genotype–phenotype correlation in adult patients with familial Mediterranean fever / F. Tuncer Kuru, N. Gokcen, A. Yazici, A. Cefle // *Modern Rheumatology*. – 2023. – Vol. 34. – № 1. – P. 214–219.
103. Dysregulation of miRNA-30e-3p targeting IL-1 β in an international cohort of systemic autoinflammatory disease patients / T.H. Akbaba, Y.Z. Akkaya-Ulum, E.D. Batu [et al.] // *Journal of Molecular Medicine*. – 2023. – Vol. 101. – № 6. – P. 757–766.
104. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever / R. Topaloglu, F. Ozaltin, E. Yilmaz [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2005. – Vol. 64. – № 5. – P. 750–752.
105. E148Q variant: a familial Mediterranean fever-causing mutation or a sequence variant? / E. Orouk Awaad, L. Khoury, J.W. van Straalen [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2024. – Vol. 183. – № 10. – P. 4499–4506.
106. Early ultrasonographic markers of atherosclerosis in patients with familial Mediterranean fever / I. Sari, O. Karaoglu, G. Can [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2007. – Vol. 26. – № 9. – P. 1467–1473.
107. Efficacy and safety of anakinra for undifferentiated autoinflammatory diseases in children: a retrospective case review / S. Garg, K. Wynne, E. Omoyinmi [et al.] // *Rheumatology Advances in Practice*. – 2019. – Vol. 3. – № 1. – P. rkz004.
108. Elewaut, D. Linking Crohn’s disease and ankylosing spondylitis: it’s all about genes! / D. Elewaut // *PLoS genetics*. – 2010. – Vol. 6. – № 12. – P. e1001223.
109. ER stress activates the NLRP3 inflammasome via an UPR-independent pathway / P. Menu, A. Mayor, R. Zhou [et al.] // *Cell Death & Disease*. – 2012. – Vol. 3. – № 1. – P. e261.
110. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis / M.J.L. Peters, D.P.M. Symmons, D. McCarey [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2010. – Vol. 69. – № 2. – P. 325–331.

111. EULAR study group on «MHC-I-opathy»: identifying disease-overarching mechanisms across disciplines and borders / J.J. Kuiper, J.C. Prinz, E. Stratikos [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2023. – Vol. 82. – № 7. – P. 887–896.
112. EULAR/PRoS endorsed recommendations for the management of familial Mediterranean fever (FMF): 2024 update / S. Ozen, E. Sağ, T. Oton [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2025. – Vol. 84. – № 6. – P. 899–909.
113. EULAR/PRoS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease / B. Fautrel, S. Mitrovic, A. De Matteis [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2024. – Vol. 83. – № 12. – P. 1614–1627.
114. Evaluation of Disease Severity in Familial Mediterranean Fever / A. Mor, Y. Shinar, N. Zaks [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2005. – Vol. 35. – № 1. – P. 57–64.
115. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers / S. Federici, M.P. Sormani, S. Ozen [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2015. – Vol. 74. – № 5. – P. 799–805.
116. Exome-wide association study reveals novel psoriasis susceptibility locus at TNFSF15 and rare protective alleles in genes contributing to type I IFN signalling / N. Dand, S. Mucha, L.C. Tsoi [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 2017. – Vol. 26. – № 21. – P. 4301–4313.
117. Expanding clinical spectrum of autosomal dominant pyrin-associated autoinflammatory disorder caused by the heterozygous MEFV p.Thr577Asn variant / H. Nakaseko, N. Iwata, K. Izawa [et al.] // *Rheumatology*. – 2019. – Vol. 58. – № 1. – P. 182–184.
118. Exploring the role of NOD2 variants in pediatric undifferentiated recurrent fever: a clinical and functional perspective / R.B. Taşkın, A.H. Kamiloğlu, B. Bara [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2025. – Vol. 16. – P. 1657782.
119. Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation / S.L. Masters, V. Lagou, I. Jéru [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2016. – Vol. 8. – № 332. – P. 332ra47.

120. Familial Mediterranean fever (FMF) phenotype in patients homozygous to the MEFV M694V mutation / C. Grossman, Y. Kassel, A. Livneh [et al.] // *European Journal of Medical Genetics*. – 2019. – Vol. 62. – № 6. – P. 103532.
121. Familial Mediterranean fever / E. Sohar, J. Gafni, M. Pras, H. Heller // *The American Journal of Medicine*. – 1967. – Vol. 43. – № 2. – P. 227–253.
122. Familial mediterranean fever with a single MEFV mutation: Where is the second hit? / M.G. Booty, J.J. Chae, S.L. Masters [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2009. – Vol. 60. – № 6. – P. 1851–1861.
123. Familial Mediterranean fever: High gene frequency among the non-Ashkenazic and ashkenazic Jewish populations in Israel / M. Daniels, T. Shohat, A. Brenner-Ullman, M. Shohat // *American Journal of Medical Genetics*. – 1995. – Vol. 55. – № 3. – P. 311–314.
124. Feist, E. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease / E. Feist, S. Mitrovic, B. Fautrel // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2018. – Vol. 14. – № 10. – P. 603–618.
125. Functional analysis of a novel G87V TNFRSF1A mutation in patients with TNF receptor-associated periodic syndrome / S. Tsuji, H. Matsuzaki, M. Iseki [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2019. – Vol. 198. – № 3. – P. 416–429.
126. Genetic mapping across autoimmune diseases reveals shared associations and mechanisms / M.R. Lincoln, N. Connally, P.-P. Axisa [et al.] // *Nature Genetics*. – 2024. – Vol. 56. – № 5. – P. 838–845.
127. Genetic testing in autoinflammatory diseases – past, current and future perspectives / A. Le Goueff, G. Smits, M. Delaunoy [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2022. – Vol. 106. – P. 71–79.
128. Genetically transitional disease: a new concept in genomic medicine / Q. Yao, P. Gorevic, B. Shen, G. Gibson // *Trends in Genetics*. – 2023. – Vol. 39. – № 2. – P. 98–108.
129. Genome Sequencing for Diagnosing Rare Diseases / M.H. Wojcik, G. Lemire, E. Berger [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2024. – Vol. 390. – № 21. – P. 1985–1997.

130. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors / M. Margulies, M. Egholm, W.E. Altman [et al.] // *Nature*. – 2005. – Vol. 437. – № 7057. – P. 376–380.
131. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations / A. Köttgen, E. Albrecht, A. Teumer [et al.] // *Nature Genetics*. – 2013. – Vol. 45. – № 2. – P. 145–154.
132. Genotype–phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis / F. Yalçinkaya, N. Çakar, M. Mısırlıoğlu [et al.] // *Rheumatology*. – 2000. – Vol. 39. – № 1. – P. 67–72.
133. Genotype-phenotype correlation in FMF patients: A “non classic” recessive autosomal or “atypical” dominant autosomal inheritance? / V. Procopio, S. Manti, G. Bianco [et al.] // *Gene*. – 2018. – Vol. 641. – P. 279–286.
134. Genotype–phenotype correlations in pediatric CAPS with predominantly low-penetrance NLRP3 variants among Turkish patients in Germany and Turkey: beyond borders / Y. Bayindir, Ö. Satirer, V. Cam [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2026. – Vol. 24. – № 1. – P. 21.
135. Germline Mutations in the Extracellular Domains of the 55 kDa TNF Receptor, TNFR1, Define a Family of Dominantly Inherited Autoinflammatory Syndromes / M.F. McDermott, I. Aksentijevich, J. Galon [et al.] // *Cell*. – 1999. – Vol. 97. – № 1. – P. 133–144.
136. Giacomelli, R. A comprehensive review on adult onset Still’s disease / R. Giacomelli, P. Ruscitti, Y. Shoenfeld // *Journal of Autoimmunity*. – 2018. – Vol. 93. – P. 24–36.
137. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome / F. Martinon, V. Pétrilli, A. Mayor [et al.] // *Nature*. – 2006. – Vol. 440. – № 7081. – P. 237–241.
138. Gromova, M.A. Gout and AA-Amyloidosis: A Case-Based Review / M.A. Gromova, V.V. Tsurko // *Mediterranean Journal of Rheumatology*. – 2021. – Vol. 32. – № 1. – P. 74–80.

139. Higher than expected carrier rates for familial Mediterranean fever in various Jewish ethnic groups / N. Stoffman, N. Magal, T. Shohat [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. – 2000. – Vol. 8. – № 4. – P. 307–310.
140. Hoffman, H.M. Editorial: It Just Takes One: Somatic Mosaicism in Autoinflammatory Disease / H.M. Hoffman, L. Broderick // *Arthritis & Rheumatology*. – 2017. – Vol. 69. – № 2. – P. 253–256.
141. Horror Autoinflammaticus : The Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Disease / S.L. Masters, A. Simon, I. Aksentijevich, D.L. Kastner // *Annual Review of Immunology*. – 2009. – Vol. 27. – № 1. – P. 621–668.
142. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee / S.G. Tangye, W. Al-Herz, A. Bousfiha [et al.] // *Journal of Clinical Immunology*. – 2022. – Vol. 42. – № 7. – P. 1473–1507.
143. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee / M.C. Poli, I. Aksentijevich, A.A. Bousfiha [et al.] // *Journal of Human Immunology*. – 2025. – Vol. 1. – № 1. – P. e20250003.
144. Human spinal enthesis comparative biology of IL-17F and IL-17A reveals greater T-cell IL-17F induction and IL-23 regulation / N. McDermott, A. Altaie, T. Macleod [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2025. – Vol. 16. – P. 1658325.
145. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci / International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS) // *Nature Genetics*. – 2013. – Vol. 45. – № 7. – P. 730–738.
146. Impact of MEFV gene variants on clinical presentation in Familial Mediterranean Fever: A focus on Exon 2 mutations / B. Kulaksiz, B. Acar, O.O. Kizilkaya [et al.] // *Reumatología Clínica (English Edition)*. – 2026. – Vol. 22. – № 1. – P. 502040.
147. In silico validation of the Autoinflammatory Disease Damage Index / N.M. Ter Haar, A.L.J. Van Delft, K.V. Annink [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – Vol. 77. – № 11. – P. 1599–1605.

148. Interleukin-1 Links Autoimmune and Autoinflammatory Pathophysiology in Mixed-Pattern Psoriasis / R. Kölliker Frers, M. Otero-Losada, T. Kobiec [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 2503378.
149. Interleukin-36–Receptor Antagonist Deficiency and Generalized Pustular Psoriasis / S. Marrakchi, P. Guigue, B.R. Renshaw [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 365. – № 7. – P. 620–628.
150. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 / R.E. Petty, T.R. Southwood, P. Manners [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2004. – Vol. 31. – № 2. – P. 390–392.
151. ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era / Y. Shinar, I. Ceccherini, D. Rowczenio [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2020. – Vol. 66. – № 4. – P. 525–536.
152. Kahn, M.-F. The SAPHO syndrome / M.-F. Kahn, M.A. Khan // *Baillière's Clinical Rheumatology*. – 1994. – Vol. 8. – № 2. – P. 333–362.
153. Kastner, D.L. Autoinflammatory Disease Reloaded: A Clinical Perspective / D.L. Kastner, I. Aksentijevich, R. Goldbach-Mansky // *Cell*. – 2010. – Vol. 140. – № 6. – P. 784–790.
154. Kim, S.-K. The Mechanism of the NLRP3 Inflammasome Activation and Pathogenic Implication in the Pathogenesis of Gout / S.-K. Kim // *Journal of Rheumatic Diseases*. – 2022. – Vol. 29. – № 3. – P. 140–153.
155. Kinetics of c-reactive protein (CRP) and serum amyloid A protein (SAA) in patients with community-acquired pneumonia (CAP), as presented with biologic half-life times / S. Takata, H. Wada, M. Tamura [et al.] // *Biomarkers*. – 2011. – Vol. 16. – № 6. – P. 530–535.
156. Krainer, J. Systemic autoinflammatory diseases / J. Krainer, S. Siebenhandl, A. Weinhäusel // *Journal of Autoimmunity*. – 2020. – Vol. 109. – P. 102421.
157. Lamkanfi, M. Mechanisms and Functions of Inflammasomes / M. Lamkanfi, V.M. Dixit // *Cell*. – 2014. – Vol. 157. – № 5. – P. 1013–1022.

158. Leung, Y.Y. Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses / Y.Y. Leung, L.L. Yao-Hui, V.B. Kraus // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2015. – Vol. 45. – № 3. – P. 341–350.
159. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease / Q. Zhou, H. Wang, D.M. Schwartz [et al.] // *Nature Genetics*. – 2016. – Vol. 48. – № 1. – P. 67–73.
160. Lundberg, S.M. A Unified Approach to Interpreting Model Predictions / S.M. Lundberg, S.-I. Lee // *Advances in Neural Information Processing Systems* / Ed. I. Guyon, U.V. Luxburg, S. Bengio. – Curran Associates, Inc., 2017. – Vol. 30. – P. 07874.
161. Machine-learning algorithms for predicting colchicine resistance in Familial Mediterranean Fever / A. Ozturk, B. Kilic, M. Kucur [et al.] // *Rheumatology*. – 2026. – Vol. 65. – № 3. – P. keag096.
162. Maiti, A.K. Gene network analysis of small molecules with autoimmune disease associated genes predicts a novel strategy for drug efficacy / A.K. Maiti, S.K. Nath // *Autoimmunity Reviews*. – 2013. – Vol. 12. – № 4. – P. 510–522.
163. Matsushima, Y. Mechanobiology of neutrophil inflammasome signaling in psoriasis / Y. Matsushima, S.T. Hwang, S.I. Simon // *Current Opinion in Immunology*. – 2025. – Vol. 97. – P. 102680.
164. McGonagle, D. 'MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease / D. McGonagle, S.Z. Aydin, A. Gül // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2015. – Vol. 11. – № 12. – P. 731–740.
165. McGonagle, D. A Proposed Classification of the Immunological Diseases / D. McGonagle, M.F. McDermott // *PLoS Medicine*. – 2006. – Vol. 3. – № 8. – P. e297.
166. MEFV mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease / M. Stoffels, A. Szperl, A. Simon [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73. – № 2. – P. 455–461.
167. Menon, V. Next-generation sequencing methodologies to detect low-frequency mutations: «Catch me if you can» / V. Menon, D.E. Brash // *Mutation Research. Reviews in Mutation Research*. – 2023. – Vol. 792. – P. 108471.

168. Merlo Pich, L.M. Genetic and epigenetic dysregulation of innate immune mechanisms in autoinflammatory diseases / L.M. Merlo Pich, A. Ziogas, M.G. Netea // *The FEBS Journal*. – 2024. – Vol. 291. – № 20. – P. 4414–4432.
169. Miao, J. Undifferentiated autoinflammatory disease in adults: a prospective study in 61 patients / J. Miao, D. Wu, M. Shen // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2025. – Vol. 20. – № 1. – P. 165.
170. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS) / A.C. Bulua, A. Simon, R. Maddipati [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2011. – Vol. 208. – № 3. – P. 519–533.
171. Molecular genetic investigation, clinical features, and response to treatment in 21 patients with Schnitzler syndrome / D.M. Rowczenio, S. Pathak, J.I. Arostegui [et al.] // *Blood*. – 2018. – Vol. 131. – № 9. – P. 974–981.
172. MRP8 and MRP14, phagocyte-specific danger signals, are sensitive biomarkers of disease activity in cryopyrin-associated periodic syndromes / H. Wittkowski, J.B. Kuemmerle-Deschner, J. Austermann [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2011. – Vol. 70. – № 12. – P. 2075–2081.
173. Muckle, T.J. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome / T.J. Muckle // *The Quarterly Journal of Medicine*. – 1962. – Vol. 31. – P. 235–248.
174. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle–Wells syndrome / H.M. Hoffman, J.L. Mueller, D.H. Broide [et al.] // *Nature Genetics*. – 2001. – Vol. 29. – № 3. – P. 301–305.
175. Múzes, G. Background and Clinical Features of a Unique and Mysterious Autoinflammatory Disease, Schnitzler Syndrome / G. Múzes, F. Sipos // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26. – № 2. – P. 598.
176. Myeloid lineage–restricted somatic mosaicism of NLRP3 mutations in patients with variant Schnitzler syndrome / H.D. De Koning, M.E. Van Gijn, M. Stoffels [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2015. – Vol. 135. – № 2. – P. 561–564.e4.

177. Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis / H.J. Lachmann, H.J.B. Goodman, J.A. Gilbertson [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 356. – № 23. – P. 2361–2371.
178. New Diseases Linked to MEFV Variants or Pyrinopathies / P. Mertz, G. Boursier, V. Hentgen [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2025. – Vol. 13. – № 3. – P. 522–532.
179. New workflow for classification of genetic variants' pathogenicity applied to hereditary recurrent fevers by the International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID) / M.E. Van Gijn, I. Ceccherini, Y. Shinar [et al.] // *Journal of Medical Genetics*. – 2018. – Vol. 55. – № 8. – P. 530–537.
180. Next-generation sequencing reveals genetic heterogeneity in MEFV-negative or heterozygous familial Mediterranean fever: a retrospective study / D. Karaer, T. Durak, L.R. Aydin [et al.] // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2026. – Vol. 22. – № 3. – P. 337–347.
181. Nigrovic, P.A. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach / P.A. Nigrovic, P.Y. Lee, H.M. Hoffman // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 146. – № 5. – P. 925–937.
182. NLRP3 and beyond: inflammasomes as central cellular hub and emerging therapeutic target in inflammation and disease / M.V. Pinzón-Fernández, J.S. Saavedra-Torres, N.A. López Garzón [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2025. – Vol. 16. – P. 1624770.
183. NLRP3 Inflammasome Assembly in Neutrophils Is Supported by PAD4 and Promotes NETosis Under Sterile Conditions / P. Münzer, R. Negro, S. Fukui [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 683803.
184. Novel Insights into the Clinical Features, Genetic Spectrum and Clonal Evolution of Patients Carrying NLRP3 Mosaicism / N. Bonet, J.M. Mascaro, L. Hurtado-Navarro [et al.] // *Journal of Clinical Immunology*. – 2025. – Vol. 45. – № 1. – P. 134.
185. Novel use of Autoinflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) captures skin and extracutaneous features to help manage pediatric DITRA: A case report and a proposal for a modified disease activity index in autoinflammatory keratinization

- disorders / C. Stephenson, V.H. Prajapati, C. Hunter, P. Miettunen // *Pediatric Dermatology*. – 2020. – Vol. 37. – № 4. – P. 670–676.
186. Özen, S. Update on the epidemiology and disease outcome of Familial Mediterranean fever / S. Özen // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. – 2018. – Vol. 32. – № 2. – P. 254–260.
187. Patient Experiences and Challenges in the Management of Autoinflammatory Diseases-Data from the International FMF & AID Global Association Survey / J. Rech, G. Schett, A. Tufan [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13. – № 5. – P. 1199.
188. Pattern of interleukin-1 β secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations / M. Gattorno, S. Tassi, S. Carta [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2007. – Vol. 56. – № 9. – P. 3138–3148.
189. Peng, S.-M. Undifferentiated autoinflammatory diseases: a systematic review / S.-M. Peng, Z.-X. Yu, H.-M. Song // *World Journal of Pediatrics*. – 2026. – Vol. 22. – № 2. – P. 194–211.
190. Phenotype–genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis / M. Shohat, N. Magal, T. Shohat [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. – 1999. – Vol. 7. – № 3. – P. 287–292.
191. Phenotypes of patients with more than one autoinflammatory disease-associated gene variant: overlapping and mixed autoinflammatory disorders / S. Amikishiyev, T. Kalaycı, R. Deniz [et al.] // *Rheumatology*. – 2026. – Vol. 65. – № 2. – P. keaf582.
192. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry / R. Levy, L. Gérard, J. Kuemmerle-Deschner [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2015. – Vol. 74. – № 11. – P. 2043–2049.
193. Positive Impact of Expert Reference Center Validation on Performance of Next-Generation Sequencing for Genetic Diagnosis of Autoinflammatory Diseases / G. Boursier, G. Smits, S. Georgin-Lavialle [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8. – № 10. – P. 1729.

194. Poulter, J.A. Genetics of somatic auto-inflammatory disorders / J.A. Poulter, S. Savic // *Seminars in Hematology*. – 2021. – Vol. 58. – № 4. – P. 212–217.
195. Pras, M. Familial Mediterranean Fever: From the Clinical Syndrome to the Cloning of the Pyrin Gene: editorial review / M. Pras // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. – 1998. – Vol. 27. – № 2. – P. 92–97.
196. Predicting homozygous M694V genotype in paediatric FMF: multicentre analysis and scoring system proposal / E. Tuncce, S. Atamyıldız Uçar, M.C. Polat [et al.] // *Rheumatology*. – 2025. – Vol. 64. – № 8. – P. 4816–4824.
197. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease / M. Yamaguchi, A. Ohta, T. Tsunematsu [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 1992. – Vol. 19. – № 3. – P. 424–430.
198. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review / S. Thierry, B. Fautrel, I. Lemelle, F. Guillemain // *Joint Bone Spine*. – 2014. – Vol. 81. – № 2. – P. 112–117.
199. Prevalence, incidence and geographic distribution of familial Mediterranean fever in Turkey: a national cohort study / H. Satiş, A. Gül, G. Ayan [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2025. – Vol. 43. – № 10. – P. 1709–1714.
200. Proposal for a New Set of Classification Criteria for Adult-Onset Still Disease: / B. Fautrel, E. Zing, J.-L. Golmard [et al.] // *Medicine*. – 2002. – Vol. 81. – № 3. – P. 194–200.
201. Proteasome-Associated Syndromes: Updates on Genetics, Clinical Manifestations, Pathogenesis, and Treatment / J. Zhang, P. Tao, N.T. Deutch [et al.] // *Journal of Clinical Immunology*. – 2024. – Vol. 44. – № 4. – P. 88.
202. Pyrin variant E148Q potentiates inflammasome activation and the effect of pathogenic mutations in cis / T. Reygaerts, P. Laohamonthonkul, K. Hrovat-Schaale [et al.] // *Rheumatology*. – 2024. – Vol. 63. – № 3. – P. 882–890.
203. R202Q homozygosity of Mediterranean fever gene is associated with atypical clinical phenotype of familial Mediterranean fever / D. Sagris, C. Antoniadou, N.K. Gatselis [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2025. – Vol. 138. – P. 69–75.

204. Rapid killing of human neutrophils by the potent activator phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) accompanied by changes different from typical apoptosis or necrosis / H. Takei, A. Araki, H. Watanabe [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology*. – 1996. – Vol. 59. – № 2. – P. 229–240.
205. Reeves, E. The role of polymorphic ERAP1 in autoinflammatory disease / E. Reeves, E. James // *Bioscience Reports*. – 2018. – Vol. 38. – № 4. – P. 1503.
206. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children / S. Ozen, E. Demirkaya, G. Amaryan [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73. – № 4. – P. 662–667.
207. Rodero, M.P. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: The type I interferonopathies, a conceptual overview / M.P. Rodero, Y.J. Crow // *Journal of Experimental Medicine*. – 2016. – Vol. 213. – № 12. – P. 2527–2538.
208. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever / A. Duzova, A. Bakkaloglu, N. Besbas [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2003. – Vol. 21. – № 4. – P. 509–514.
209. S100A8/A9 in Inflammation / S. Wang, R. Song, Z. Wang [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1298.
210. Sack, G.H. Serum amyloid A – a review / G.H. Sack // *Molecular Medicine*. – 2018. – Vol. 24. – № 1. – P. 46.
211. Saeed, M. GWAS meta-analysis of axial spondyloarthritis and Behçet's disease identifies CXCR6 as a novel MHC-I-opathy gene in a Turkish population / M. Saeed // *Clinical Rheumatology*. – 2025. – Vol. 44. – № 12. – P. 5013–5018.
212. Safety and efficacy of canakinumab treatment for undifferentiated autoinflammatory diseases: the data of a retrospective cohort two-centered study / E. Alexeeva, M. Shingarova, T. Dvoryakovskaya [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1257045.
213. Sarrauste De Menthier, C. INFEVERS: the Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations / C. Sarrauste De Menthier // *Nucleic Acids Research*. – 2003. – Vol. 31. – № 1. – P. 282–285.

214. Schnitzler Syndrome as an Autoinflammatory Disease Driven by B-Cell-Specific Somatic MYD88 Mutation / Y. Zhou, Y. Ueki, N. Iwata [et al.] // *Allergy*. – 2026. – Vol. 2026. – P. 70338.
215. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up / A. Simon, B. Asli, M. Braun-Falco [et al.] // *Allergy*. – 2013. – Vol. 68. – № 5. – P. 562–568.
216. Serum amyloid A and metabolic disease: evidence for a critical role in chronic inflammatory conditions / L.J. Den Hartigh, K.S. May, X.-S. Zhang [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1197432.
217. Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome / M. Saito, A. Fujisawa, R. Nishikomori [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2005. – Vol. 52. – № 11. – P. 3579–3585.
218. Somatic Mutations and the Risk of Undifferentiated Autoinflammatory Disease in MDS: An Under-Recognized but Prognostically Important Complication / A. Watad, M. Kacar, N.L. Bragazzi [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 610019.
219. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease / D.B. Beck, M.A. Ferrada, K.A. Sikora [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383. – № 27. – P. 2628–2638.
220. Sorić Hosman, I. Serum Amyloid A in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Compendious Review of a Renowned Biomarker / I. Sorić Hosman, I. Kos, L. Lamot // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 631299.
221. Specific NLRP3 Inflammasome Assembling and Regulation in Neutrophils: Relevance in Inflammatory and Infectious Diseases / C. Paget, E. Doz-Deblauwe, N. Winter, B. Briard // *Cells*. – 2022. – Vol. 11. – № 7. – P. 1188.
222. Sproston, N.R. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection / N.R. Sproston, J.J. Ashworth // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 754.
223. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology / S. Richards, N. Aziz, S. Bale [et al.] // *Genetics in Medicine*. – 2015. – Vol. 17. – № 5. – P. 405–424.

224. Stratified shared genetic architecture of IBD and RA: an integrated analysis from polygenic overlap to directional heterogeneity / Y. Jia, Y. Xia, S. Chen, G. Feng // *Frontiers in Immunology*. – 2025. – Vol. 16. – P. 1711302.
225. Syndrome of undifferentiated recurrent fever (SURF): a multicenter real-world experience from Türkiye / V. Güngörer, D. Ünal, M. Çakan [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2025. – Vol. 44. – № 11. – P. 4601–4614.
226. Syndrome of Undifferentiated Recurrent Fever (SURF): An Emerging Group of Autoinflammatory Recurrent Fevers / R. Papa, F. Penco, S. Volpi [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 9. – P. 1963.
227. Systematic genetic analysis of pediatric patients with autoinflammatory diseases / Y. Pöcker, S. Von Hardenberg, W. Hofmann [et al.] // *Frontiers in Genetics*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1065907.
228. Systemic autoinflammatory disease in adults / A. Betrains, F. Staels, R. Schrijvers [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2021. – Vol. 20. – № 4. – P. 102774.
229. Systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease are the same disease: evidence from systematic reviews and meta-analyses informing the 2023 EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease / A. De Matteis, S. Bindoli, F. De Benedetti [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2024. – Vol. 83. – № 12. – P. 1748–1761.
230. Target genes, variants, tissues and transcriptional pathways influencing human serum urate levels / A. Tin, J. Marten, A. Köttgen [et al.] // *Nature Genetics*. – 2019. – Vol. 51. – № 10. – P. 1459–1474.
231. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology Points to Consider for Diagnosis, Management and Monitoring of the Interleukin-1 Mediated Autoinflammatory Diseases: Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, Tumour Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, Mevalonate Kinase Deficiency, and Deficiency of the Interleukin-1 Receptor Antagonist / M. Romano, Z.S. Arici, D. Piskin [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2022. – Vol. 74. – № 7. – P. 1102–1121.

232. The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity / A.A. Bousfiha, L. Jeddane, A. Moundir [et al.] // *Journal of Human Immunity*. – 2025. – Vol. 1. – № 1. – P. e20250002.
233. The Deubiquitinase OTULIN Is an Essential Negative Regulator of Inflammation and Autoimmunity / R.B. Damgaard, J.A. Walker, P. Marco-Casanova [et al.] // *Cell*. – 2016. – Vol. 166. – № 5. – P. 1215–1230.e20.
234. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection / M. Rudwaleit, D. Van Der Heijde, R. Landewé [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2009. – Vol. 68. – № 6. – P. 777–783.
235. The genetics of hyperuricaemia and gout / A.M. Reginato, D.B. Mount, I. Yang, H.K. Choi // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2012. – Vol. 8. – № 10. – P. 610–621.
236. The IL-23/IL-17 axis in Behçet's syndrome pathogenesis: from immunological perspectives to therapeutic implications / M.E. Naffaa, F. Hassan, M. Omar [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2026. – Vol. 17. – P. 1761519.
237. The Impact of the «Mis-Peptidome» on HLA Class I-Mediated Diseases: Contribution of ERAP1 and ERAP2 and Effects on the Immune Response / V. Tedeschi, G. Paldino, F. Paladini [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 24. – P. 9608.
238. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans / K.J. Karczewski, L.C. Francioli, G. Tiao [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 581. – № 7809. – P. 434–443.
239. The novel S59P mutation in the TNFRSF1A gene identified in an adult onset TNF receptor associated periodic syndrome (TRAPS) constitutively activates NF- κ B pathway / E. Greco, A. Aita, P. Galozzi [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2015. – Vol. 17. – № 1. – P. 93.
240. The oncogenic human B-cell lymphoma MYD88 L265P mutation genocopies activation by phosphorylation at the Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain / M. Minderman, H. Lantermans, C. Van Der Zwaan [et al.] // *Blood Cancer Journal*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 125.

241. The Peptidome of Behçet's Disease–Associated HLA–B*51:01 Includes Two Subpeptidomes Differentially Shaped by Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1 / P. Guasp, C. Alvarez-Navarro, P. Gomez-Molina [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2016. – Vol. 68. – № 2. – P. 505–515.
242. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry / H.J. Lachmann, R. Papa, K. Gerhold [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73. – № 12. – P. 2160–2167.
243. The relation between C-reactive protein and serum amyloid A in patients with autoinflammatory diseases / G.E. Legger, C.W.E. Dermer, A.F. Brunger [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2022. – Vol. 20. – № 1. – P. 106.
244. The relative contribution of environmental and genetic factors to phenotypic variation in familial Mediterranean fever (FMF) / I. Ben-Zvi, B. Brandt, Y. Berkun [et al.] // *Gene*. – 2012. – Vol. 491. – № 2. – P. 260–263.
245. The role of inflammasomes in human diseases and their potential as therapeutic targets / J. Yao, K. Sterling, Z. Wang [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2024. – Vol. 9. – № 1. – P. 10.
246. The Value of Serum Amyloid A Levels in Familial Mediterranean Fever to Identify Occult Inflammation During Asymptomatic Periods / M. Çakan, Ş.G. Karadağ, A. Tanatar [et al.] // *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. – 2021. – Vol. 27. – № 1. – P. 1–4.
247. The value of the levels of acute phase reactants for the prediction of familial Mediterranean fever associated amyloidosis: a case control study / F. Yalçınkaya, N. Çakar, B. Acar [et al.] // *Rheumatology International*. – 2007. – Vol. 27. – № 6. – P. 517–522.
248. Touitou, I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations / I. Touitou // *European Journal of Human Genetics*. – 2001. – Vol. 9. – № 7. – P. 473–483.
249. Tsukazaki, H. The Role of the IL-23/IL-17 Pathway in the Pathogenesis of Spondyloarthritis / H. Tsukazaki, T. Kaito // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 17. – P. 6401.

250. Unexpectedly high prevalence of familial Mediterranean fever in Slovakia / M. Jesenak, E.M. Jurkova, A. Bobcakova [et al.] // *Clinical and Experimental Medicine*. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 101.
251. Unravelling the clinical heterogeneity of undefined recurrent fever over time in the European registries on Autoinflammation / Y. Vyzhga, H. Wittkowski, V. Hentgen [et al.] // *Pediatric Rheumatology Online Journal*. – 2024. – Vol. 22. – № 1. – P. 55.
252. Update on colchicine, 2017 / A. Slobodnick, B. Shah, S. Krasnokutsky, M.H. Pillinger // *Rheumatology*. – 2018. – Vol. 57. – № 1. – P. i4–i11.
253. Use of the Auto-inflammatory Disease Activity Index to monitor disease activity in patients with colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever, Mevalonate Kinase Deficiency, and TRAPS treated with canakinumab / I. Koné-Paut, M. Piram, S. Benseler [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2022. – Vol. 89. – № 6. – P. 105448.
254. Validation of the Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes / M. Piram, I. Koné-Paut, H.J. Lachmann [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73. – № 12. – P. 2168–2173.
255. Validity of the Eurofever/PRINTO genetic FMF classification criteria in FMF and PFAPA patients carrying non-confirmatory MEFV gene mutations / H. Ilgaz Tüzen, Y. Yardımcı, S. Güneş Yılmaz [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2026. – Vol. 45. – № 2. – P. 1235–1243.
256. Whole-genome sequencing is more powerful than whole-exome sequencing for detecting exome variants / A. Belkadi, A. Bolze, Y. Itan [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2015. – Vol. 112. – № 17. – P. 5473–5478.
257. Wigerblad, G. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases / G. Wigerblad, M.J. Kaplan // *Nature Reviews Immunology*. – 2023. – Vol. 23. – № 5. – P. 274–288.
258. Yao, Q. Genetically Transitional Disease and the Road to Personalized Medicine / Q. Yao, P.D. Gorevic, G. Gibson // *Genes*. – 2025. – Vol. 16. – № 4. – P. 401.
259. Yildirim, S. Increasing Importance of Genotype-Phenotype Correlations Associated with Common and Rare MEFV Gene Mutations in FMF Patients in the Last

Thirty Years / S. Yildirim, H. Bekis-Bozkurt, M. Erguven // Journal of Clinical Medicine.
– 2025. – Vol. 14. – № 3. – P. 712.