

На правах рукописи



Новиков Александр Викторович

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

3.1.27. Ревматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Рамеев Вилен Вилевич

Официальные оппоненты:

Клименко Алеся Александровна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт клинической медицины, кафедра факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова, заведующий кафедрой

Костик Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «16» ноября 2026 г. в 14:00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.38 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



Буланов Николай Михайлович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) являются гетерогенной группой преимущественно генетически детерминированных состояний, характеризующихся периодическими приступами стерильного воспаления [McDermott M.F. et al., 1999; Ben-Chetrit E. et al., 2018]. В основе их развития лежит нарушение регуляции клеток врожденного иммунитета без активации аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, приводящее к избыточной продукции провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) [Masters S.L. et al., 2009]. Наиболее изученным механизмом является дисрегуляция инфламмасомы, а обусловленные ею заболевания относят к инфламмасомопатиям [Masters S.L. et al., 2009; Lamkanfi M., Dixit V.M., 2014]. Наряду с ними выделяют состояния, связанные с гиперэкспрессией интерферонов I типа, нарушением сигнального пути ядерного фактора κ B (NF- κ B) и другими механизмами [Merlo Pich L.M. et al., 2024; Poli M.C. et al., 2025].

Выделяют моногенные, полигенные и смешанные формы АВЗ [McGonagle D., McDermott M.F., 2006; Betrains A. et al., 2021]. Аутовоспалительные механизмы участвуют и в патогенезе целого ряда распространенных ревматических заболеваний, включая подагру, спондилоартропатии, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Стилла [Martinon F. et al., 2006; Nigrovic P.A. et al., 2020; Fautrel B. et al., 2024]. Взаимодействие механизмов врожденного и адаптивного иммунитета лежит в основе этих более сложных форм АВЗ, в связи с чем предложен аутоиммунно-аутовоспалительный континуум [McGonagle D., McDermott M.F., 2006]. Однако 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 в настоящей работе предложено понятие «поливалентные АВЗ». 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.

Несмотря на генетическую основу и частый дебют в раннем возрасте, диагностика АВЗ может занимать годы, в течение которых пациенты не получают лечение и подвергаются риску осложнений [Rech J. et al., 2024]. По мере расширения доступности молекулярно-генетического тестирования (МГТ) увеличивается выявляемость АВЗ. Распространенность наиболее частой моногенной периодической лихорадки – семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ), или периодической болезни (ПБ), – в зависимости от региона может достигать 100–1000 случаев на 100 000 населения [Daniels M. et al., 1995; Özen S., 2018].

Описание клинического и генетического разнообразия АВЗ в российской популяции имеет практическое значение, поскольку АВЗ занимают ведущее место среди причин вторичного АА-амилоидоза (АА) – их доля может превышать 50% [Рамеев В.В. и соавт., 2021]. В связи с этим необходима оценка не только клинической активности, но и субклинического воспаления по уровню острофазовых белков — «С»-реактивного белка («С»-РБ) и сывороточного амилоидного А-белка (SAA) [Duzova A. et al., 2003; Lachmann H.J. et al., 2006].

Значение выявленных генетических вариантов оценивают в соответствии с рекомендациями ACMG/AMP (The American College of Medical Genetics and Genomics/Association for Molecular Pathology) [Richards S. et al., 2015] с использованием данных специализированных баз, включая Infevers [Sarrauste de Menthier C. et al., 2003] и ClinVar [Landrum M.J. et al., 2014]. Вместе с тем интерпретация вариантов с низкой пенетрантностью, полиморфизмов, соматического мозаицизма и вариантов неясного значения затруднена. Данные о генотип-фенотипических взаимосвязях, в том числе при моногенных АВЗ, остаются фрагментарными, особенно у взрослых пациентов.

Перспективным инструментом анализа таких многофакторных зависимостей являются методы машинного обучения [Mahajan A. et al., 2025]. Их применение может способствовать уточнению ведущего механизма воспаления и выбору оптимальной терапии, включая лечение генно-инженерными биологическими препаратами. В российской популяции проблемы диагностики АВЗ и оценки связи клинических и генетических нарушений изучены ограниченно: соответствующие данные представлены работами на небольших выборках [Шилкина Н.П. и соавт., 2020; Салугина С.О. и соавт., 2021] и клиническими наблюдениями [Федоров Е.С. и соавт., 2024]. Изучение клинко-генетических вариантов АВЗ у взрослых необходимо для совершенствования диагностики, выбора терапевтической тактики и профилактики АА.

Степень разработанности темы исследования

Молекулярные механизмы аутовоспаления и клинические особенности АВЗ активно изучаются в международных исследованиях. Фундаментальные работы заложили основу современных представлений о генетически обусловленных нарушениях врожденного иммунитета [McDermott M.F. et al., 1999; Kastner D.L. et al., 2010]. Взаимосвязь механизмов врожденного и адаптивного иммунитета обоснована в концепции аутоиммунно-аутовоспалительного континуума. Международные регистры и классификационные критерии позволили систематизировать клинко-генетические характеристики основных моногенных АВЗ [Gattorno M. et al., 2019].

Вместе с тем формальная классификация варианта не всегда определяет его клиническую значимость у конкретного пациента. На фенотип заболевания влияют неполная пенетрантность, вариабельная экспрессивность, соматический мозаицизм и возможное сочетание генетических

изменений [Kuemmerle-Deschner J.B. et al., 2017; Boursier G. et al., 2026]. Генотип-фенотипические связи наиболее подробно изучены при ПБ, преимущественно в педиатрических когортах [Yalçinkaya F. et al., 2000; Yildirim S. et al., 2025], тогда как данные по взрослым пациентам и клинически неполным формам остаются ограниченными.

В отечественной литературе клинико-генетические аспекты АВЗ отражены в отдельных исследованиях и клинических наблюдениях [Салугина С.О. и соавт., 2021; Алексеева Е.И. и соавт., 2023; Бекетова М.Ф. и соавт., 2026]. Возможности применения методов машинного обучения при АВЗ рассматриваются в зарубежных публикациях [Alay M.T., 2025; Ozturk A. et al., 2026; Aktas B. et al., 2026], однако на российских когортах ранее не оценивались. Подходы к постановке задач генетического исследования и клинической трактовке его результатов у взрослых пациентов с АВЗ остаются недостаточно разработанными, что определило направление настоящей работы.

Цель и задачи исследования

Цель работы:

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

Задачи:

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

На крупной когорте преимущественно взрослых пациентов проанализированы клинические проявления и осложнения различных АВЗ. На достаточном клиническом материале

разработана исследовательская модель машинного обучения для оценки вероятности инфламмасомопатии у конкретного пациента, что позволяет не только сформулировать основные задачи генетического исследования, но и предложить перспективный инструмент клинической интерпретации его результатов. Определен спектр вариантов в генах системы врожденного иммунитета, показана гетерогенность фенотипов в зависимости от статуса носительства и ведущего механизма воспаления, особенно при моногенных формах. Показано, что клиническая интерпретация генетических вариантов гена *MEFV* должна опираться на фенотип пациента. Установлено, что независимыми предикторами АА-амилоидоза являются гомозиготность по M694V и поздний возраст дебюта заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведен анализ клинико-лабораторных характеристик и результатов молекулярно-генетического исследования у пациентов с различными АВЗ. Установлены основные диагностические затруднения, приводящие к задержке распознавания АВЗ, что углубляет понимание значимости ранней диагностики аутовоспаления. Предложены подходы к контролю активности АВЗ с точки зрения мониторингирования субклинического воспаления. В рамках исследования разработан исследовательский инструмент для оптимизации молекулярно-генетической диагностики и определения тактики ведения пациентов с АВЗ. Уточнены клинико-генетические ассоциации при АВЗ и связь отдельных генетических вариантов с риском развития АА-амилоидоза.

Основные научные положения, выводы и рекомендации настоящей кандидатской диссертации внедрены в учебный процесс кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, а также в лечебный процесс ревматологического отделения Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева Университетской клинической больницы № 3 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Методология и методы исследования

Проведено наблюдательное когортное исследование. В основную когорту вошли 234 пациента, из которых у 204 выполнено МГТ. В качестве исторической когорты проанализированы 169 пациентов с ПБ, наблюдавшихся в Клинике им. Е.М. Тареева до широкого распространения генетических методов диагностики. Основная когорта разделена на две группы сравнения в зависимости от фенотипа пациентов – группу с клинически типичной инфламмасомопатией и группу с неопределенным клиническим фенотипом. На этом сравнении отработывалась модель клинической интерпретации ведущего воспалительного механизма для последующего определения целей генетического исследования и трактовки его результатов. Дополнительно из

основной группы выделена подгруппа из 63 пациентов для оценки активности АВЗ по клиническим данным и с применением лабораторных тестов воспаления. Статистическая обработка результатов основывалась преимущественно на методах непараметрической статистики с последующим построением регрессионных моделей и применением алгоритма машинного обучения XGBoost.

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.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных подтверждается применением комплексного методологического подхода к исследованию, репрезентативностью выборки (403 пациента), использованием современных методов обработки данных в лицензионных программах STATISTICA 10.0, IBM SPSS Statistics 26.0, Jamovi 2.7.17 и среде R 4.5.2.

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).

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 научной специальности Ревматология.

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 публикаций по результатам исследования, 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

Личный вклад автора

Соискатель участвовал во всех этапах исследования: в выборе направления научной работы, разработке дизайна исследования, а также в практической реализации поставленных задач. Автор непосредственно участвовал в наборе пациентов, заборе биологических образцов, формировании базы данных, проводил статистическую обработку и анализ полученных результатов, формулировал выводы и основные положения, выносимые на защиту.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведено одноцентровое двунаправленное (с ретроспективной и проспективной частями) наблюдательное когортное исследование на базе Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). В основную когорту включено 234 пациента (взрослые и 7 детей) с установленным диагнозом АВЗ, обследованных с осени 2023 по декабрь 2025 года. Под АВЗ в рамках аутоиммунно-аутовоспалительного континуума понимали группу заболеваний с доминированием или значимым участием воспалительных реакций врожденного иммунитета. В исследование включали пациентов с установленным диагнозом АВЗ при наличии подписанного пациентом или законным представителем/опекуном информированного согласия. В качестве исторической когорты проанализированы 169 пациентов с диагнозом ПБ, наблюдавшихся в Клинике им. Е.М. Тареева в 2000–2005 годах – до широкого внедрения МГТ.

При включении пациента в исследование проводилось подробное изучение предшествующей медицинской истории, в том числе данных о семейном анамнезе АВЗ, возрасте дебюта, проявлениях в дебюте и в течение заболевания, осложнениях, времени установления

клинического диагноза, сроках и объеме выполненного МГТ, результатах лабораторных и инструментальных исследований.

Диагноз АВЗ устанавливали в соответствии с действующими диагностическими и классификационными критериями (см. полный список в тексте диссертации), применяемыми в клинической практике (Tel-HaShomer и модификации для ПБ; диагностические критерии 2017 г. для CAPS (cryopyrin-associated periodic syndromes); Eurofever-2015 и Eurofever/PRINTO-2019 для ПБ, CAPS, TRAPS (tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome); критерии ACR/EULAR 2015 для диагностики подагры; критерии Yamaguchi/Fautrel для болезни Стилла; Страсбургские критерии для синдрома Шницлер и др.).

Для 63 пациентов определены концентрации высокочувствительного «С»-РБ и SAA в сыворотке совместно с оценкой клинической активности за 3 месяца до забора крови по индексам, разработанным на основе критериев Eurofever-2015, Eurofever/PRINTO-2019, индекса AIDAI (Autoinflammatory Disease Activity Index). Контрольную группу составил 21 здоровый доброволец.

МГТ выполнялось у 204 пациентов в различном объеме – от секвенирования по Сэнгеру и исследования малых или расширенных генетических панелей (5, 65, 117 генов) до полноэкзомного и полногеномного секвенирования. Генетическое исследование не проводилось 3 пациентам из-за их отказа и по причине определенных клинических критериев ПБ и эффективности терапии колхицином, у остальных 27 – в связи с наличием достаточных клинических критериев различных АВЗ: болезни Стилла, подагры, синдрома Шницлер и др.

Основная когорта разделена на две клинические группы. К Группе 1 (146 пациентов) – клинически типичной инфламмасомопатии – относили наблюдения, при которых на фоне повышения «С»-РБ отмечались: стереотипные рецидивирующие серозиты (перитонит и/или плеврит) с лихорадкой длительностью 1–3 дня; и/или повторяющиеся узнаваемые эпизоды острого моноартрита коленного/тазобедренного/голеностопного сустава (в отсутствие инфекционного агента и связи с предшествующей инфекцией ЖКТ или мочеполовой системы); и/или аутосомно-доминантно наследуемая крапивница в сочетании с нейросенсорной тугоухостью; а также типичные приступы острого подагрического артрита при хроническом персистирующем течении. К Группе 2 (88 пациентов) – клинически неопределенному фенотипу – относили пациентов с установленным диагнозом АВЗ, повышением «С»-РБ в момент обострения и/или в межприступный период, не подпадавших при этом под критерии Группы 1. У таких пациентов выявляли неспецифические абдоминалгии и торакалгии без признаков перитонита и сухого плеврита, эпизоды затяжной лихорадки или субфебрилитета, артралгии, миалгии, олиго/полиартриты, разнообразные кожные высыпания, вовлечение верхних дыхательных путей.

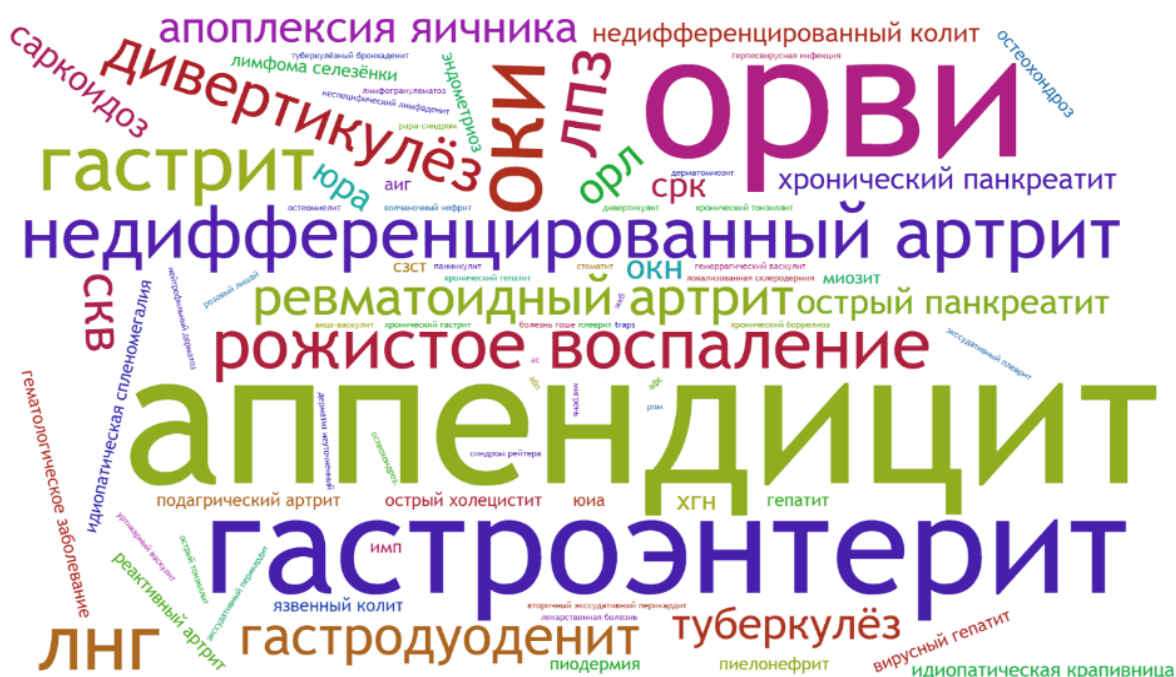
По результатам клинического анализа для разработки модели машинного обучения пациентов основной когорты перераспределили по ведущему механизму аутовоспаления – инфламмасомопатия или не-инфламмасомопатия (поливалентное АВЗ). К инфламмасомопатиям относили АВЗ, установленные по клиническим критериям ПБ и CAPS, при обнаружении мутаций в 10-м экзоне гена *MEFV* и в гене *NLRP3*, а также при их сочетании. В остальных случаях, в том числе у пациентов без выполненного МГТ, механизмы аутовоспаления считали поливалентными. В классификационную модель включены 16 клиничко-демографических предикторов. Модель построена с применением алгоритма экстремального градиентного усиления XGBoost (eXtreme Gradient Boosting), версия 1.7.5. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (выписка из протокола № 24-23 от 07.12.2023 г.).

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку проводили в STATISTICA 10.0, IBM SPSS Statistics 26.0, Jamovi 2.7.17 и среде R 4.5.2. Часть статистического анализа (анализ выживаемости, графическое представление данных, построение модели машинного обучения) выполнена с использованием кода в R, сгенерированного при помощи модели Claude Opus 4.5 (Anthropic, США) и проверенного автором. В связи с несоответствием большинства количественных параметров нормальному распределению по критерию Шапиро–Уилка использовали непараметрические методы. Количественные переменные представлены в виде медиан (Me) и межквартильного размаха (Q1; Q3), качественные – в виде абсолютных значений и доли в процентах. Для сравнения количественных переменных использовали критерий Манна–Уитни, для качественных – χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. При числе групп более двух применяли критерий Краскела–Уоллиса с апостериорным сравнением по Манну–Уитни с поправкой Холма. Для оценки линейного тренда изменения бинарных признаков использован критерий тренда Кохрена–Армитаджа. Анализ времени до события (АА-амилоидоз) выполняли методом Каплана–Мейера с лог-ранговым тестом, отношение рисков (hazard ratio, HR) рассчитывали регрессией Кокса. Исследовательскую модель машинного обучения строили методом XGBoost (250 деревьев, скорость обучения 0,05, доля случайно отбираемых для построения каждого дерева наблюдений и признаков равнялась 80%) с повторной стратифицированной кросс-валидацией (5 фолдов $\times$ 10 повторов) и формированием out-of-fold-предсказаний. Калибровку вероятностей проводили изотонической регрессией, оптимальный порог определяли по индексу Юдена. Устойчивость AUC (площадь под ROC-кривой) модели оценивали при помощи бутстреп-валидации (2000 повторений), в качестве основного приведен 95% доверительный интервал (ДИ) по методу DeLong. Качество модели оценивали по показателям чувствительности (Se), специфичности (Sp), общей точности (Acc), прогностической ценности положительного (PPV) и отрицательного

Проблема диагностики аутовоспалительных заболеваний

Диагноз АВЗ уже при первичном обследовании предполагали лишь у 21,8% (n=51) пациентов. У 78,2% (n=183) на первых этапах предполагались иные заболевания, при этом диагностических концепций в подавляющем большинстве случаев было несколько – от 1 до 6. Структура предварительных диагнозов у пациентов основной когорты представлена в виде облака слов (Рисунок 1), где размер и ширина шрифта отражают частоту упоминания нозологии. Доминирующим семантическим полем были диагнозы, связанные с болью в животе (n=104), во многих случаях – аппендицит (n=68); вторым по частоте полем была лихорадка (n=74).



АБП – алкогольная болезнь печени; АИГ – аутоиммунный гепатит; АНЦА – васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; АС – анкилозирующий спондилит; АФС – антифосфолипидный синдром; ЖКБ – желчнокаменная болезнь; ИМП – инфекция мочевыводящих путей; ЛПЗ – лимфопролиферативное заболевание; ЛНГ – лихорадка неясного генеза; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ОКИ – острая кишечная инфекция; ОКН – острая кишечная непроходимость; ОРЛ – острая ревматическая лихорадка; РПМ – ревматическая полимиалгия; СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани; СКВ – системная красная волчанка; СРК – синдром раздраженного кишечника; ХГН – хронический гломерулонефрит; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит; PAPA – Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne, гнойный артрит, гангренозная пиодермия и акне; TRAPS – Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, периодический синдром, ассоциированный с мутацией рецептора фактора некроза опухоли

Рисунок 1 – Структура предварительных диагнозов среди 183 пациентов с АВЗ

Не связанная с АВЗ предварительная концепция сопровождалась значимо более высокой частотой неоправданных хирургических вмешательств (у 56 из 183, 30,6%, против 3 из 51, 5,9%; $p<0,001$) и ассоциировалась с задержкой диагноза до 10 (2,8; 24) лет против 3,5 (1,3; 10) лет при изначально верной концепции ($Z=3,572$; $p<0,001$).

Клиническая оценка когорт исследования

В основной когорте доминировала ПБ, в том числе в сочетании с другими АВЗ (67,1%), а совокупная частота основных моногенных АВЗ (ПБ, TRAPS, криопиринопатий) составила 73,1%. По сравнению с исторической когортой, состоящей из армян с ПБ, у пациентов основной когорты отмечали более поздний дебют заболевания (12 против 3,6 лет; $p<0,001$), меньшую долю лиц с заболеванием в семье (43,6% против 76,3%; $p<0,001$), а также уменьшение доли перитонита (56% против 98,2%; $p<0,001$) и амилоидоза (26,1% против 59,8%; $p<0,001$). Указанные особенности совместно с более разнообразным национальным составом характеризовали более широкий клинический спектр современной когорты АВЗ.

Выраженная гетерогенность основной когорты определила разделение на подгруппы 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. Разнообразие нозологий представлено на Рисунках 2 и 3.

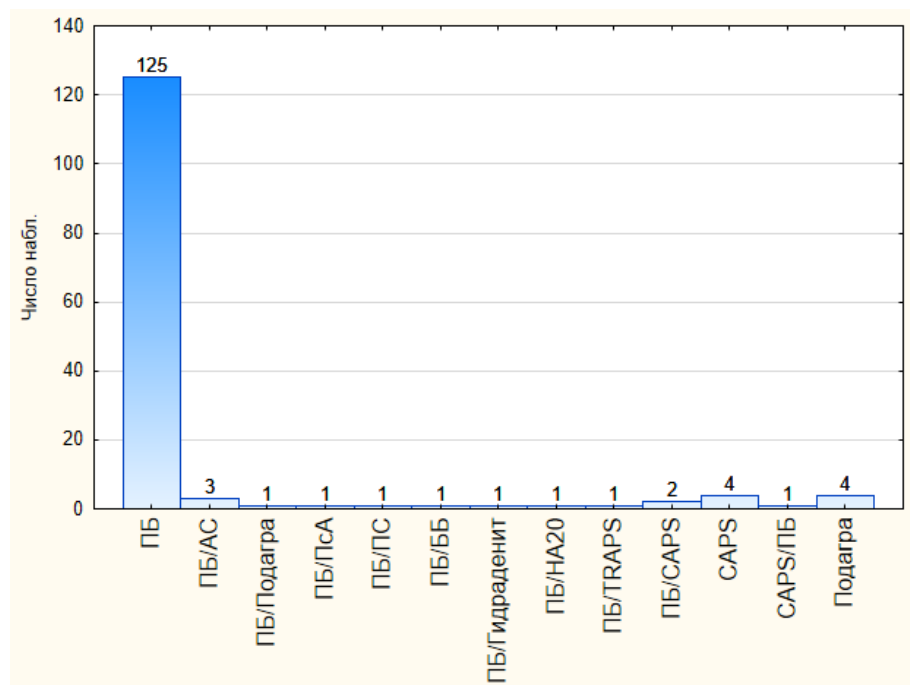
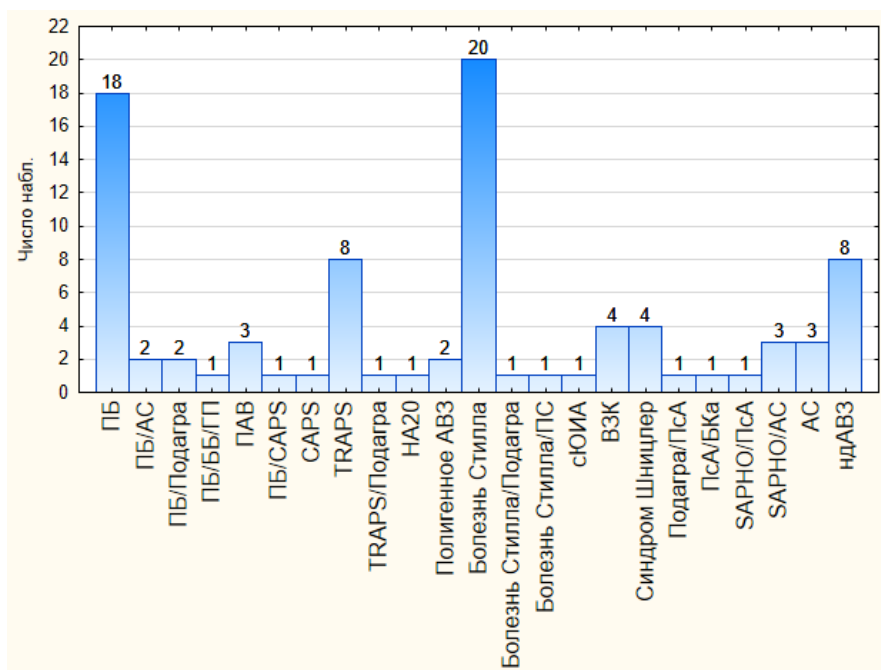


Рисунок 2 – Распределение нозологий в Группе 1, $n=146$



ПБ – периодическая болезнь; АС – анкилозирующий спондилит; TRAPC – Tumor Necrosis factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли; CAPS – 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 3 – Распределение нозологий в Группе 2, n=88

Группа 1 характеризовалась ранним дебютом и высокой частотой перитонита (85,6%) и полисерозита (40,4%). Группа 2 отличалась поздним дебютом (медиана 25,8 против 6,8 лет; $p < 0,001$) и преобладанием неспецифических проявлений: болей в животе без серозита, субфебрилитета, хронического эрозивного артрита, макулопапулезной и уртикарной сыпи, тонзиллофарингита, лимфаденопатии и гепатолиенального синдрома (Таблица 1).

Таблица 1 – Отдельные клинические проявления в подгруппах основной когорты

Признак	Группа 1 (n=146)	Группа 2 (n=88)	p
Возраст дебюта, лет, Ме (Q1; Q3)	6,8 (3,4; 18,1)	25,8 (13,2; 37,9)	<0,001
Перитонит, n (%)	125 (85,6)	6 (6,8)	<0,001
Полисерозит, n (%)	59 (40,4)	7 (8)	<0,001
Боль в животе без серозита, n (%)	7 (4,8)	27 (30,7)	<0,001
Субфебрилитет, n (%)	14 (9,6)	18 (20,5)	0,02
Хронический эрозивный артрит, n (%)	7 (4,8)	14 (16)	0,004
Макулопапулезная сыпь, n (%)	11 (7,5)	25 (28,4)	<0,001
Тонзиллофарингит, n (%)	1 (0,7)	24 (27,3)	<0,001
Амилоидоз, n (%)	37 (25,3)	24 (27,3)	0,748

Неопределенность фенотипа в Группе 2 определялась также более частым перекрестом у пациентов параметров классификационных и диагностических критериев таких АВЗ, как ПБ, CAPS, TRAPS, болезнь Стилла. Перекресты минимум по 2 системам критериев наблюдали в Группе 2 значимо чаще – у 31 пациента (35,2%) против 7 (4,8%) в Группе 1 ($p<0,001$).

Несмотря на менее выраженную клиническую активность, частота вторичного АА-амилоидоза в группах не различалась (25,3% против 27,3%; $p=0,748$). При этом у 35 пациентов (15% основной когорты) именно развитие АА стало отправной точкой для диагностики АВЗ. Кумулятивная вероятность АА-амилоидоза составила 7,7% к десяти годам и 26,3% к тридцати годам болезни. Поздний дебют АВЗ ассоциировался с более высоким риском развития АА-амилоидоза: по сравнению с детским дебютом отношение рисков (HR) составило 2,39 при начале заболевания в возрасте 18–40 лет (95% ДИ 1,35–4,24; $p=0,003$) и 6,85 при дебюте после 40 лет (95% ДИ 2,71–17,31; $p<0,001$). Эти результаты характеризуют ассоциации, установленные в исследуемой когорте, и подчеркивают необходимость своевременного выявления осложнений у пациентов с поздним дебютом АВЗ (Рисунок 4).

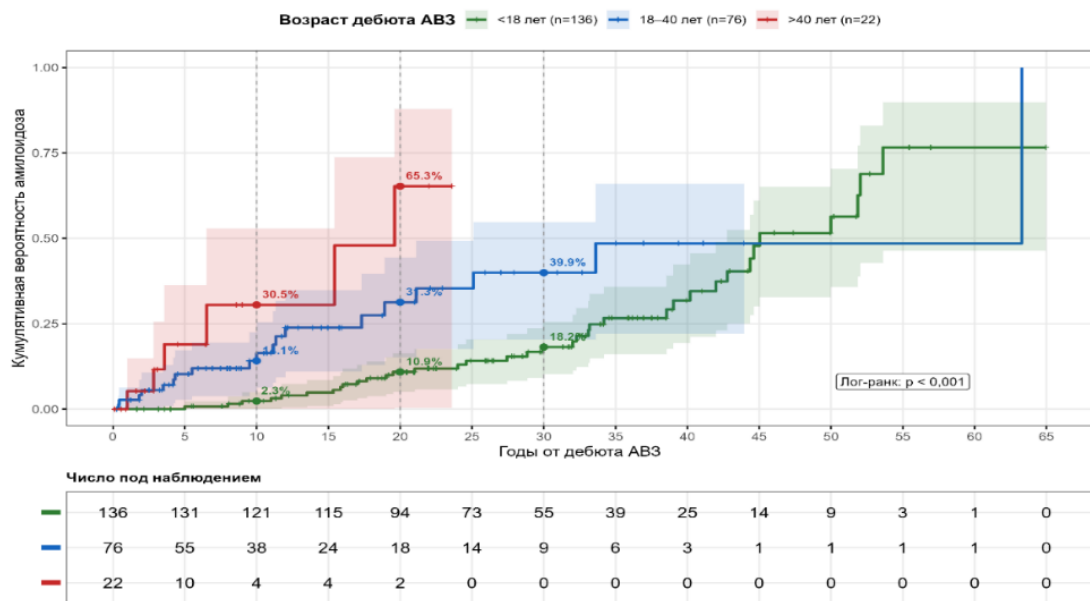


Рисунок 4 – Кумулятивная вероятность АА-амилоидоза в зависимости от длительности АВЗ и возраста дебюта (метод Каплана–Мейера, $n=234$; лог-ранговый тест $\chi^2=23,96$; $p<0,001$)

Подходы к оценке активности аутовоспалительных заболеваний

Концентрации высокочувствительного «С»-РБ и SAA исследованы у 63 пациентов с различными АВЗ, среди которых преобладали случаи ПБ ($n=47$). Уровни белков возрастали параллельно изменению клинической активности (Таблица 2), измеренной по составленным индексам на основе индекса AIDAI и критериев Eurofever 2015 и Eurofever/PRINTO 2019 года (Рисунок 5).

Таблица 2 – Концентрации белков острой фазы у пациентов с разной активностью АВЗ и в группе контроля

Показатель	Контроль (n=21)	Неактивная болезнь (n=46)	Активная болезнь (n=17)
SAA, мг/л	0,45 (0,1; 0,72)	0,57 (0,2; 4,2)	32,9 (6,9; 84,9)
вч-«С»-РБ, мг/л	0,57 (0,24; 1,4)	2,7 (0,9; 6,9)	17,6 (5,4; 30,1)

Примечание: для обоих показателей различия между тремя группами значимы (критерий Краскела–Уоллиса, $p < 0,001$; апостериорное парное сравнение с использованием критерия Манна–Уитни с поправкой Холма также значимо, $p < 0,05$); SAA – сывороточный амилоидный А-белок; вч-«С»-РБ – высокочувствительный «С»-реактивный белок

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 5 – Техника расчета индексов активности АВЗ

АВЗ считали активным при значениях индекса активности выше 5 баллов. Взаимосвязь SAA и вч-«С»-РБ носила нелинейный характер и описывалась степенной моделью. При включении индекса затяжного течения и суставно-мышечного индекса коэффициент детерминации составлял $R^2=0,806$, а в подгруппе ПБ модель с включением шкалы Pras имела $R^2=0,824$. Анализ моделей показал, что преимущественный рост концентрации SAA происходит уже в пределах референтного интервала «С»-РБ. При сравнении пациентов с активным АВЗ с группой контроля порог вч-«С»-РБ >2 мг/л характеризовался хорошей диагностической эффективностью – Se составила 88%, Sp 90%, ОтП(+) 9,26 и ОтП(-) 0,13. Важно отметить, что у 19 из 21 здорового добровольца уровень вч-«С»-РБ был <2 мг/л. С другой стороны, при пороге ≤5 мг/л каждый пятый пациент с клинически активным АВЗ (4 из 17) попадал в общепринятую референтную зону. Эти данные указывают на существование «серой зоны» тлеющего воспаления

в пределах референтных значений «С»-РБ, а также могут свидетельствовать о большей чувствительности SAA к субклиническому воспалению.

Модель для уточнения механизма аутовоспалительных заболеваний

После выполнения клинического анализа пациентов перераспределили по ведущему механизму аутовоспаления на подгруппы инфламмасомопатии или поливалентного АВЗ. Это распределение не полностью совпадало с исходным делением по фенотипу: 13 пациентов из Группы 1 были отнесены к поливалентному АВЗ, а 20 пациентов Группы 2 – к инфламмасомопатии. При внутренней оценке модель XGBoost, включившая 16 клинико-демографических признаков, имела AUC 0,893 (95% ДИ DeLong 0,848–0,938). Для выбранного по индексу Юдена порога предсказанной вероятности (P) 0,59 Se составила 89,5%, Sp 75,3%, Acc 84,6%, PPV 87,3%, NPV 79,2%, F1 88,4%, оценка Бриера 0,113. Калибровка модели проводилась на исходных данных, внешняя валидация не выполнялась, что потенциально ограничивает ее применение в других центрах. Для оценки глобальной важности каждого из признаков применяли SHAP-анализ (Рисунок 6) с дальнейшим выделением вклада каждого предиктора.

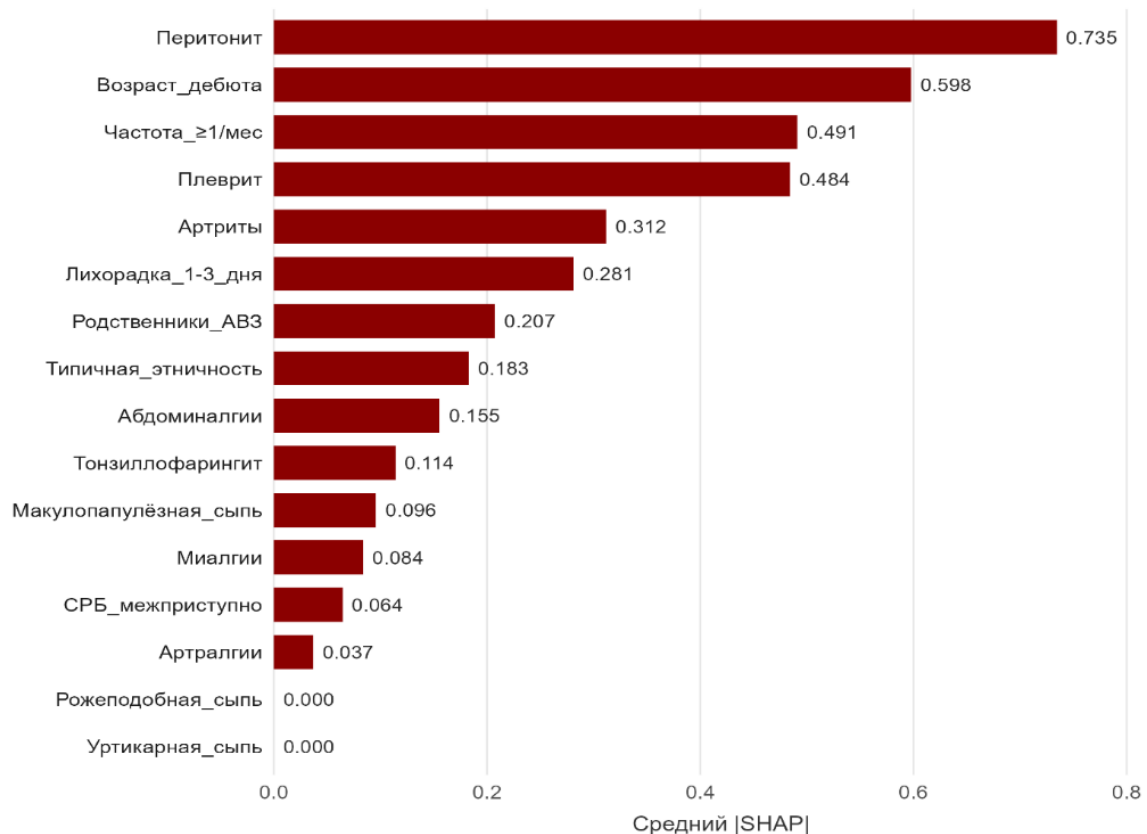


Рисунок 6 – Глобальная важность предикторов по |SHAP|

Наиболее значимыми предикторами инфламмасомопатии по SHAP оказались перитонит, ранний возраст дебюта, плеврит, частота приступов $\geq 1/\text{мес}$, лихорадка 1–3 дня, наличие

заболевания в семье и типичная этничность (Таблица 3). В сторону поливалентного АВЗ смещали классификацию возраст дебюта в верхнем квантиле (≥ 27 лет), артриты, тонзиллофарингит и макулопапулезная сыпь. Для 3 предикторов (артралгии, рожеподобные и уртикарные высыпания) не было получено значимых средних SHAP-вкладов – они являлись нейтральными предикторами и практически не использовались моделью.

Таблица 3 – Направление и величина вклада клинических признаков в прогноз механизма АВЗ (Δ -SHAP)

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 ≥ 1 /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 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
Примечание: Δ – дельта SHAP-значений; 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				

По степени уверенности прогноза модели когорта была разделена нами на три зоны: «уверенная» инфламмасомопатия ($n=126$), «уверенное» поливалентное АВЗ ($n=42$) и переходная зона ($n=66$; 28,2%), куда попали 23 из 36 пациентов (63,9%), классифицированных моделью с ошибкой. Также в «серой» зоне оказались 68,2% ($n=60$) наблюдений из Группы 2, составив в ней абсолютное большинство – 90,9%. В нашей интерпретации модели попадание в переходную зону означает высокую вероятность поливалентного характера воспаления, однако инфламмасомопатия среди механизмов также присутствует и, возможно, доминирует, что требует дополнительного обоснования. Это позволило сформулировать дифференцированную тактику: при типичной инфламмасомопатии ($P > 0,7$) достаточно исследования гена *MEFV* или *NLRP3* или малой генетической панели с последующим началом патогенетической терапии; при поливалентном АВЗ ($P < 0,3$) важно проведение широкого МГТ (полноэкзомного/полногеномного секвенирования); в «серой» зоне ($0,3 \leq P \leq 0,7$) оправдано не только широкое генетическое исследование, но и терапия колхицином или блокаторами ИЛ-1 (предпочтительно короткодействующей анакинрой) *ex juvantibus* для верификации активности инфламмасомопатии при условии тщательного обоснования безопасности такого лечения.

Оценка результатов молекулярно-генетического тестирования в основной когорте

Молекулярно-генетическое исследование 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. 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. В 5 случаях после частичного исследования гена *MEFV* был выполнен полный его анализ. Три исследования последовательно были выполнены одному пациенту – исследование панели на 5 генов, далее полноэкзомное и полногеномное секвенирование.

У 170 пациентов выявлено носительство вариантов в гене *MEFV*, у 95,3% хотя бы одна мутация локализовалась в 10-м экзоне (Рисунок 7). Среди 17 выявленных генетических вариантов доминировала мутация M694V (69,4%).

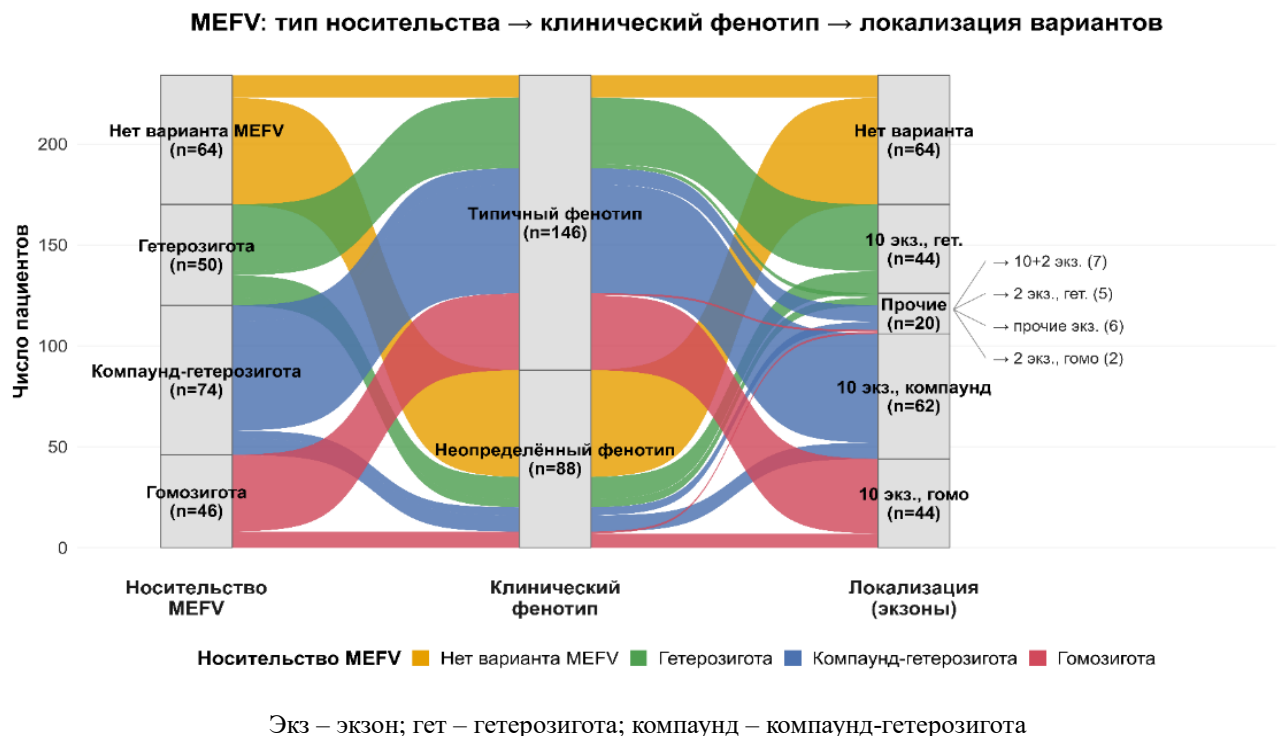


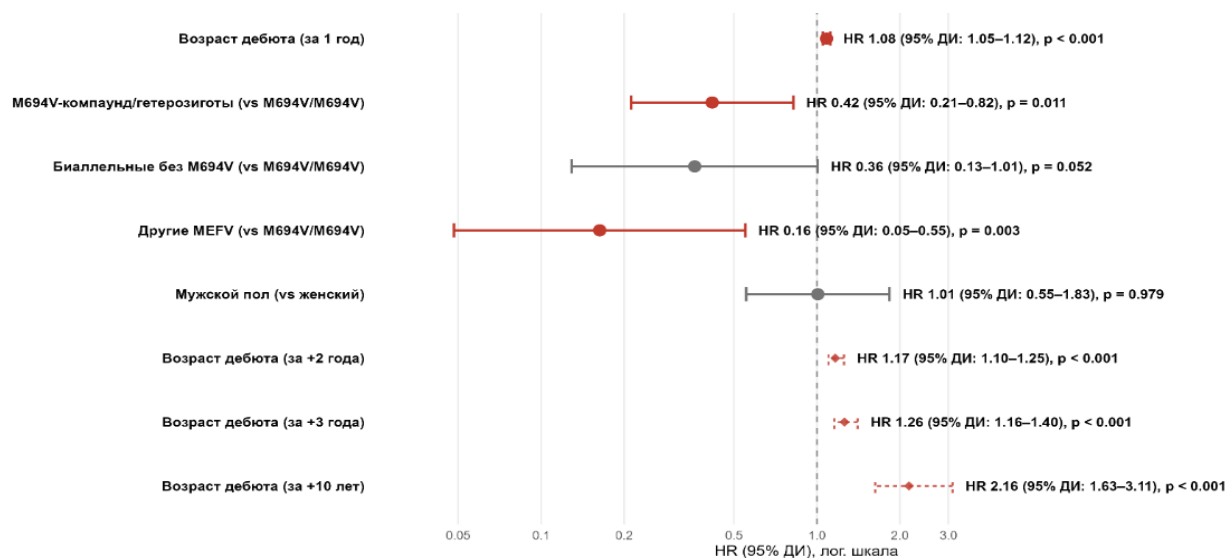
Рисунок 7 – Диаграмма распределения различных вариантов носительства *MEFV* между Группами 1 и 2, а также по экзонам

У 5 пациентов носительство вариантов со статусом доброкачественных/неясного значения по базам Infevers и ClinVar (K695R, A744S, E148Q и др.) в гомозиготном или гетерозиготном состоянии сопровождалось типичной ПБ и развитием АА. Наоборот, патогенные варианты (в основном в 10-м экзоне – M694V, M680I, V726A и др.) в гомо- или гетерозиготном состоянии у 11 пациентов проявлялись неопределенными клиническими признаками. Компаунд-гетерозиготы (n=74) численно преобладали над гомозиготными носителями, при этом клинически они были сходны с гомозиготами и пенетрировали типичным фенотипом (83,8%). Однако и у носителей обеих мутаций в 10-м экзоне фенотип заболевания мог быть клинически неопределенным (у 8 из 62 таких носителей). Гетерозиготное носительство M694V в 88,5% случаев реализовалось клинически явным заболеванием, причем типичный фенотип ПБ встречался в 7,7 раза чаще неопределенного (23 против 3). Шанс типичного фенотипа у M694V-гетерозигот был значимо выше как по сравнению с остальной когортой (ОШ 5,3; 95% ДИ 1,5–18,2; $p=0,008$), так и по сравнению с другими гетерозиготными носителями (ОШ 7,7; 95% ДИ 1,8–32,5; $p=0,007$), что позволяет в ряде случаев рассматривать его как подтверждающий генотип. Таким образом, интерпретация вариантов *MEFV* должна учитывать фенотипические особенности пациента.

Гомозиготный статус M694V (n=36) ассоциировался с 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 колхицинорезистентности (85,3% против 44,9%; $p<0,001$).

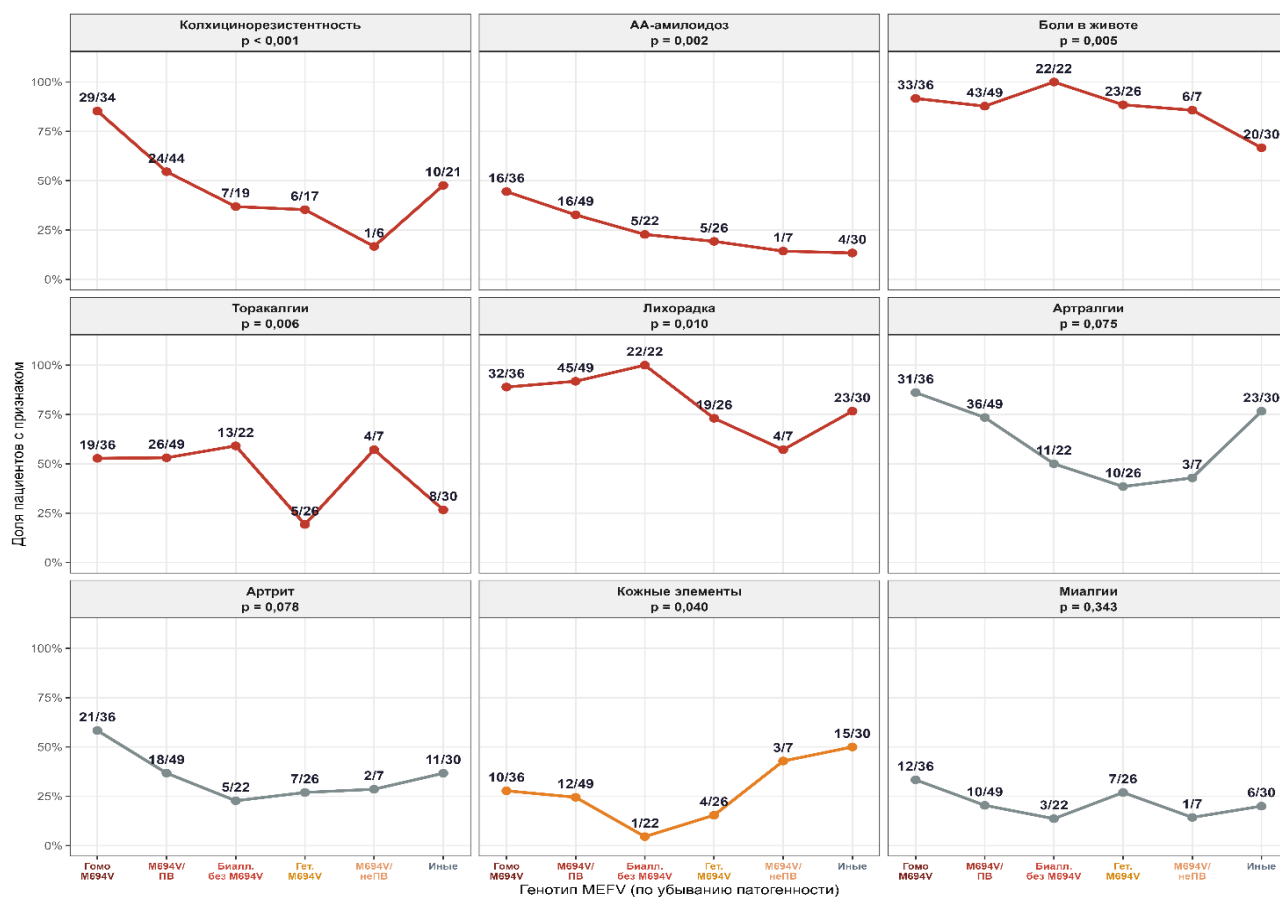
В многофакторной модели Кокса (Рисунок 8) независимыми предикторами АА оказались возраст дебюта (увеличение риска на 8% за год) и гомозиготное носительство M694V (С-индекс 0,724, $\chi^2=28,77$; $p<0,001$; тест Вальда $\chi^2=30,49$; $p<0,001$). Носители двух патогенных мутаций *MEFV*, отличных от M694V (n=22), имели сопоставимый с гомозиготами M694V риск развития амилоидоза. С другой стороны, генотипы с 1 аллелью M694V (n=82) или без нее (n=30) характеризовались меньшим риском АА.

Для оценки связи между предполагаемой патогенностью генотипа *MEFV* и клиническими проявлениями и осложнениями ПБ 170 пациентов распределены по шести генотипическим категориям, ранжированным по убыванию патогенности (Рисунок 9). Трендовый критерий Кохрена–Армитаджа подтвердил снижение частоты колхицинорезистентности (оценена у 141 пациента), АА-амилоидоза, абдоминалгий, торакалгий и лихорадки при переходе от гомозиготного носительства M694V к менее патогенным генотипам. Частота артралгий, артритов и миалгий статистически значимой связи с градацией патогенности генотипа не продемонстрировала ($p=0,075$; $p=0,078$; $p=0,343$ соответственно). Для любых кожных высыпаний выявлен обратный тренд: их частота увеличивалась по мере снижения предполагаемой патогенности генотипа ($p=0,040$).



HR – hazard ratio, отношение рисков; M694V-компаунд/гетерозиготы – гетерозиготы и компаунд-гетерозиготы с мутацией M694V, $n=82$; ДИ – доверительный интервал

Рисунок 8 – Многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса для развития АА-амилоидоза у пациентов с ПБ в зависимости от генотипа

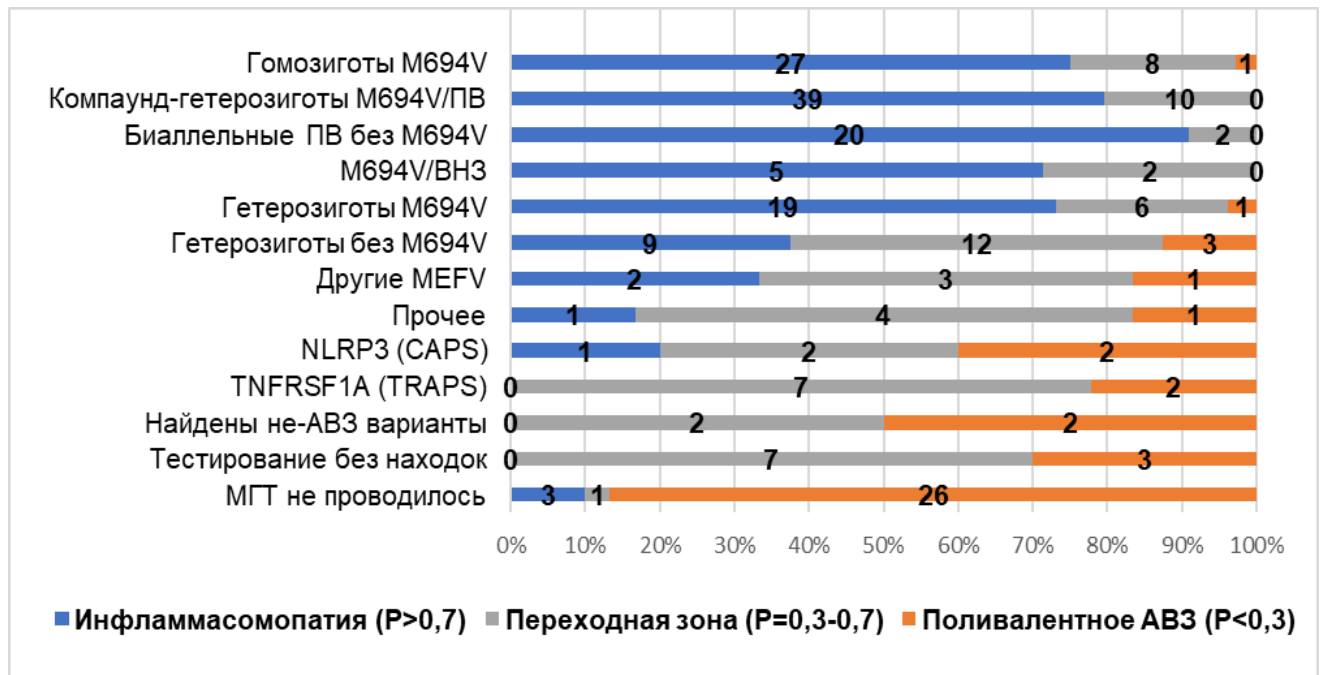


По оси абсцисс указаны генотипы, ранжированные в зависимости от патогенности генетического варианта гена *MEFV*; гомо – гомозиготы; ПВ – патогенный вариант; неПВ – отличный от патогенного вариант; биалл. – биаллельные носители; гет. – гетерозиготы

Рисунок 9 – Частота фенотипических признаков для 6 генотипов *MEFV*, упорядоченных по патогенности генетических вариантов

Варианты в генах *NLRP3* (n=9) и *TNFRSF1A* (n=11) определялись как отдельно, так и в сочетании с мутациями *MEFV* – в 4 и 1 случаях соответственно. 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*, *CECR1* (*ADA2*), *STING1*. При выполнении генетического тестирования в объеме полноэкзомного или полногеномного секвенирования у 14 (6%) пациентов определялись варианты в генах, не ассоциированных с АВЗ, в связи с чем их оценка по Infevers была невозможна. К таким генам относились: *DNASE1*, *GAA*, *LAMC2*, *ADAMTS3*, *MMP20*, *SIAE*, *FYB*, *CBLB*, *TTN*, *MLH1*, *CPS1*, *VCL*, *SLC34A3*, *HFE*, *SEC23B*.

Распределение генотипов по трем зонам модели показало, что при мутациях *MEFV* инфламмасоматия существенно доминирует, а поливалентный механизм реализуется лишь изредка, преимущественно у гетерозигот без M694V (Рисунок 10).



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

Рисунок 10 – Распределение генотипов среди 3 зон, определяемых моделью машинного обучения

Носители других генотипов чаще попадали в переходную зону – этим пациентам, по-видимому, можно рекомендовать дополнительное обоснование роли инфламмасоматии терапией *ex juvantibus* с помощью колхицина или блокаторов ИЛ-1, предпочтительно короткодействующего препарата – анакинры, при условии предварительного тщательного обследования на предмет риска возможных осложнений и последующего мониторинга

показателей переносимости лечения. Пациентов, у которых МГТ не проводилось, модель практически всегда относилась к подгруппе поливалентного АВЗ, что показывает, что без МГТ сложно убедительно подтвердить наличие инфламмасомопатии только по клиническим признакам.

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. САА 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 М694V 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 М694V (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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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, **А.В. Новиков**, М.В. Барсук // **Терапевтический архив.** – 2021. – № 6. – С. 672–678. [Scopus]
2. Периодический синдром, ассоциированный с мутацией рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS) / В.В. Рамеев, Л.В. Лысенко (Козловская), С.О. Салугина, Н.В. Чеботарева, Н.М. Буланов, **А.В. Новиков**, М.В. Барсук, С.В. Моисеев // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2023. – № 2. – С. 43–50.
3. Лечение колхицинрезистентной периодической болезни: ретроспективное когортное исследование / М.В. Барсук, **А.В. Новиков**, В.В. Рамеев, Л.В. Козловская // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2024. – № 2. – С. 49–55.
4. Клинический случай периодической болезни, осложненной развитием Бехчета-подобного синдрома / **А.В. Новиков**, С.М. Тимиршин, М.В. Барсук, В.В. Рамеев // **Нефрология и диализ. Тезисы XIX Общероссийской конференции РДО и XXIII Северо-Западной нефрологической школы (Санкт-Петербург, 31 мая – 01 июня 2024 г.).** – 2024. – № 2. – С. 251–252.
5. Болезнь Стилла взрослых у пациента с мутацией в гене периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадки) / В.В. Рамеев, **А.В. Новиков**, М.В. Барсук, Л.В. Козловская, С.В. Моисеев // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2024. – № 4. – С. 51–57.
6. Трудности диагностики периодической болезни: акцент на нетипичных клинических проявлениях / М.В. Барсук, **А.В. Новиков**, Т.А. Михалина, В.В. Рамеев, Л.В. Лысенко (Козловская) // **Терапевтический архив.** – 2024. – № 6. – С. 622–627.
7. Колхицинрезистентность – актуальная проблема в диагностике и лечении периодической болезни / М.В. Барсук, **А.В. Новиков**, В.В. Рамеев, Л.В. Лысенко (Козловская) // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2025. – № 2. – С. 37–43.
8. АА-амилоидоз: этиология, клинические проявления и эффективность ингибиторов рецепторов интерлейкина-6 / П.И. Новиков, В.В. Рамеев, Н.М. Буланов, Е.С. Виноградова, **А.В. Новиков**, С.В. Моисеев // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2025. – № 3. – С. 55–64.
9. Рекомендации EULAR/PrES по лечению периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадки) / С.В. Моисеев, В.В. Рамеев, **А.В. Новиков**, Л.В. Лысенко (Козловская) // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2025. – № 4. – С. 7–13.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AB3 – аутовоспалительные заболевания

ВНЗ – вариант неясного значения

вч-«С»-РБ – высокочувствительный «С»-реактивный белок

ИЛ – интерлейкин

МГТ – молекулярно-генетическое тестирование

ПБ – периодическая болезнь

ПВ – патогенный вариант

АА – вторичный АА-амилоидоз

CAPS – cryopyrin-associated periodic syndromes

PRINTO – Paediatric Rheumatology International Trials Organisation

SAA – сывороточный амилоидный А-белок

TRAPS – tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome