

Результаты молекулярно-генетического тестирования у 115 пациентов с предполагаемым моногенным аутовоспалительным заболеванием

Бекетова М.Ф.¹, Салугина С.О.¹, Федоров Е.С.¹, Торгашина А.В.¹, Захарова Е.Ю.²,
Милованова Н.В.², Шмарин В.В.², Лиля А.М.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

В последнее десятилетие возрос интерес к аутовоспалительным заболеваниям (АВЗ), связанным с мутацией в определенном гене, при этом продолжается уточнение патогенетического значения выявляемых генетических вариантов.

Цель исследования — изучить частоту и спектр генетических вариантов при молекулярно-генетическом тестировании (МГТ) и клинические особенности у пациентов с предполагаемым моногенным АВЗ (МАВЗ).

Материал и методы. У 115 пациентов с предполагаемым МАВЗ (медиана возраста — 10 [5; 14] лет, соотношение лиц мужского и женского пола — 1:1,1) выполнено МГТ таргетных генов методом массового параллельного секвенирования (у 89% — на панели из 65 генов).

Результаты и обсуждение. Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 44 (38%) пациента с выявленными генетическими вариантами, во 2-ю — 71 пациент с генетически негативными результатами МГТ. Определено 36 моногенных вариантов (11 — в гене MEFV, 5 — в NOD2, 4 — в NLRP3, 3 — в TNFRSF1A, по 2 — в MVK, RAG1, NLRP1, ADA2, по 1 — в IFIH1, NLRP12, UNC13D, RIPK1, IL36RN), а также 8 дигенных/олигогенных сочетаний (2 — в MEFV/TNFRSF1A, по 1 — в MEFV/MVK/TNFAIP3, MEFV/NOD2/PSTPIP1, NOD2/MEFV, IL36RN/STX11, MEFV/NLRP12, SH2D1A/TNFAIP3).

В обеих группах наиболее часто встречались лихорадка (в 89 и 88% случаев), поражение кожи (в 59 и 47%), артралгии (в 61 и 45%), артрит (в 36 и 25%), желудочно-кишечные симптомы (в 34 и 37%), лимфаденопатия (в 28 и 35%), гиперпродукция аутоантител выявлена в 15 и 27% наблюдений соответственно, различия между группами по этим параметрам были статистически незначимыми. Боль в грудной клетке в 1-й группе отмечалась значимо чаще, чем во 2-й (в 14 и 1% случаев соответственно; $p=0,008$).

Заключение. МГТ позволило выявить мутации у 38% пациентов с подозрением на МАВЗ. Наиболее часто присутствовали генетические варианты из группы основных МАВЗ (FMF, TRAPS, CAPS, HIDS/MKD). При сравнении клинико-лабораторных данных в группах с положительным и негативным результатами МГТ существенные различия отсутствовали. Пациенты с негативным результатом МГТ и соответствием критериям АВЗ нуждаются в расширенном обследовании с проведением полноэкзомного/геномного секвенирования.

Ключевые слова: моногенные аутовоспалительные заболевания; недифференцированные аутовоспалительные заболевания; молекулярно-генетическое тестирование.

Контакты: Мария Федоровна Бекетова; beketova_maria@rambler.ru

Для цитирования: Бекетова МФ, Салугина СО, Федоров ЕС, Торгашина АВ, Захарова ЕЮ, Милованова НВ, Шмарин ВВ, Лиля АМ. Результаты молекулярно-генетического тестирования у 115 пациентов с предполагаемым моногенным аутовоспалительным заболеванием. Современная ревматология. 2026;20(1):63–70. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-63-70>

Results of molecular genetic testing in 115 patients with suspected monogenic autoinflammatory disease

Beketova M.F.¹, Salugina S.O.¹, Fedorov E.S.¹, Torgashina A.V.¹, Zakharova E.Yu.²,
Milovanova N.V.², Shmarin V.V.², Lila A.M.^{1,3}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Research Centre for Medical Genetics, Moscow;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²1, Moskvorechye Street, Moscow 115478, Russia;

³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

In the last decade, an interest has increased in autoinflammatory diseases (AIDs) associated with a mutation in a specific gene, while the pathogenetic significance of the identified genetic variants continues to be clarified.

Objective: to study the frequency and spectrum of genetic variants identified by molecular genetic testing (MGT) and the clinical features in patients with suspected monogenic AIDs (mAIDs).

Material and methods. MGT of target genes was performed in 115 patients with suspected mAIDs (median age 10 [5; 14] years; male-to-female ratio 1:1.1) using massively parallel sequencing (in 89% of cases, a 65-gene panel was used).

Results and discussion. The patients were divided into two groups. Group 1 included 44 (38%) patients with identified genetic variants, and Group 2 included 71 patients with genetically negative MGT results. Thirty-six monogenic variants were identified (11 in the *MEFV* gene, 5 in *NOD2*, 4 in *NLRP3*, 3 in *TNFRSF1A*, 2 each in *MVK*, *RAG1*, *NLRP1*, *ADA2*, and 1 each in *IFIH1*, *NLRP12*, *UNC13D*, *RIPK1*, *IL36RN*), as well as 8 digenic/oligogenic combinations (2 in *MEFV/TNFRSF1A*; 1 each in *MEFV/MVK/TNFAIP3*, *MEFV/NOD2/PSTPIP1*, *NOD2/MEFV*, *IL36RN/STX11*, *MEFV/NLRP12*, *SH2D1A/TNFAIP3*).

In both groups, the most common were: fever (in 89% and 88% of cases), skin involvement (59% and 47%), arthralgia (61% and 45%), arthritis (36% and 25%), gastrointestinal symptoms (34% and 37%), and lymphadenopathy (28% and 35%), hyperproduction of autoantibodies was detected in 15% and 27% of cases, respectively. Differences between the groups for these parameters were not statistically significant. Chest pain was observed significantly more often in Group 1 than in Group 2 (14% vs 1%, respectively; $p=0.008$).

Conclusion. MGT identified mutations in 38% of patients with suspected mAIDs. Genetic variants from the group of major monogenic AIDs (FMF, TRAPS, CAPS, HIDS/MKD) were most common. When clinical and laboratory data were compared between the groups with positive and negative MGT results, no substantial differences were found. Patients with negative MGT results who meet AIDs criteria require extended evaluation, including whole-exome/whole-genome sequencing.

Keywords: monogenic autoinflammatory diseases; undifferentiated autoinflammatory diseases; molecular genetic testing.

Contact: Maria Fedorovna Beketova; beketova_maria@rambler.ru

For citation: Beketova MF, Salugina SO, Fedorov ES, Torgashina AV, Zakharova EYu, Milovanova NV, Shmarin VV, Lila AM. Results of molecular genetic testing in 115 patients with suspected monogenic autoinflammatory disease. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(1):63–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-63-70>

За последние 20 лет молекулярно-генетическое исследование прочно вошло в клиническую практику и стало одним из важнейших методов диагностики новых заболеваний, в том числе в ревматологии. В 1999 г. была выделена группа аутовоспалительных заболеваний (AB3), характеризующихся нарушением регуляции врожденного иммунитета с выраженной воспалительной реакцией, как правило, при отсутствии аутоантител и аутореактивных Т-клеток [1]. AB3 подразделяют на моногенные (мAB3), развитие которых связано с мутацией в определенном гене, и полигенные/мультифакторные (например, болезнь Стилла), не имеющие четкой связи с генетическими нарушениями [2]. В некоторых случаях выявляются дигенные или олигогенные сочетания [3].

В настоящее время существует несколько методов молекулярно-генетического тестирования (МГТ): секвенирование по Сэнгеру, секвенирование таргетных панелей генов (Next generation sequencing, NGS) и полноэкзомное/геномное секвенирование [4]. Несмотря на имеющиеся ограничения секвенирования по Сэнгеру, генетические варианты, выявленные при NGS, валидируют в первую очередь с помощью этого метода [5].

В настоящее время процесс расшифровки патогенетического значения выявляемых генетических вариантов окончательно не завершён [6]. В 2015 г. в консенсусных рекомендациях Американской коллегии медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) и Ассоциации молекулярной патологии (Association for Molecular Pathology) термины «мутация» и «полиморфизм» были заменены термином «вариант» со следующими модификаторами: патогенный (pathogenic), вероятно патогенный (likely pathogenic), неопределённого значения (uncertain significance, VUS), вероятно доброкачественный (likely benign) и доброкачественный (benign) [7]. При наличии признаков системного воспаления в случаях выявления непатогенных вариантов или отрицательном результате МГТ заболевание классифицируют как недифференцированное AB3 (ндAB3),

или синдром недифференцированной рецидивирующей лихорадки (syndrome of undifferentiated recurrent fever, SURF) [8–10]. Предложены критерии включения в данную группу [8], при этом подчеркивается необходимость дальнейшего поиска, в том числе с применением полноэкзомного/геномного анализа.

В настоящее время спектр мAB3 достаточно широк, последняя версия классификации International Union of Immunological Societies Expert Committee (IUIS) 2022 г. включает более 50 мAB3 [11], при этом только за 2019–2022 гг. в нее добавлено 35% новых мAB3 [12]. Согласно классификации IUIS 2022 г. [11], мAB3 подразделяют на три основные группы:

- *инфламмасоматии*: семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) с ответственным геном *MEFV*, криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) — ген *NLRP3*, гипер-IgD-синдром / синдром дефицита мевалонаткиназы (Hyper-IgD Syndrome / Mevalonate Kinase Deficiency, HIDS/MKD) — ген *MVK* и др.;
- *интерферопатии*: STING-ассоциированная васкулопатия с началом в младенчестве — ген *TMEM173/STING1*, синдромы Айкарди–Гутьереса — гены *IFIH1/TREX1/ADAR* и др., дефицит аденозиндеамины 2 (Deficiency of adenosine deaminase 2, DADA2) — ген *ADA2* и др.;
- *состояния, не связанные с инфламмасоматией*: периодический синдром, ассоциированный с рецептором TNF (Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, TRAPS) — ген *TNFRSF1A*, синдром Блау — ген *NOD2/CARD15*, синдром PAPA (Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne) — ген *PSTPIP1*, дефицит антагониста рецептора интерлейкина 36 (Deficiency of IL-36 Receptor Antagonist, DITRA) — ген *IL36RN*, синдром СОРА — ген *СОРА* и др.

Большинство мAB3 манифестируют в детском возрасте, но могут дебютировать и у взрослых (до 40%) [13]. Из-за не-

Таблица 1. Характеристики выявленных патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов у пациентов с предполагаемым mAB3
Table 1. Characteristics of identified pathogenic and likely pathogenic genetic variants in patients with suspected mAB3

Ген	Тип наследования	Число пациентов	Пол, возраст дебюта	Интервал между дебютом и генетическим тестированием, годами	вариант 1 (генетический вариант)	статус патогенности	Результаты генетического тестирования	распространенность в базе gnomAD, %	вариант 2 (сопутствующие генетические варианты)	Клиническая характеристика
<i>MEFV</i>	AR LOF	3	Жен., 2 года	12	c.2177T>C, p.Val726Ala	Het	Pathogenic	≤0,131	Нет	Боль в грудной клетке – в 3 случаях, боль в животе – в 2, поражение кожи – в 2, ПЛ – в 2, по 1 случаю – ГЛС, артрит, перфорация носовой перегородки, афтозный стоматит, поражение ЦНС
			Муж., 14 лет	6	c.761_764dup, p.Asn256Argfs*70	Het	Likely pathogenic	≤0,007	Нет	
			Муж., 39 лет	5	c.656delG, p.Gly219fs	Het	Likely pathogenic*	≤0,001	Нет	
<i>MVK</i>	AR	2	Жен., 8 лет	0	c.829C>T, p.Arg277Cys	Het	Likely pathogenic	≤0,007	Нет	ПЛ – в 2 случаях, по 1 случаю – поражение кожи, артралгии, миалгии, головная боль, ГЛС
			Жен., 1 год	3	c.1129G>A, p.Val377Ile	Het	Pathogenic	≤0,25	Нет	
					c.1162C>T, p.Arg388Term		Pathogenic	≤0,003		
<i>NOD2</i>	AD	3	Жен., 7,5 мес	7	c.1000C>T, p.Arg334Trp	Het	Pathogenic	≤0,001	Нет	Артрит – в 3 случаях, увеит – в 2, перикардит – в 1, ЛАП – в 1
			Жен., 3 года	14						
			Муж., 7 лет	8						
<i>AD42</i>	AR	2	Муж., 6 лет	3	c.506G>A, p.Arg169Gln	Het	Pathogenic	≤0,057	Нет	Поражение кожи – в 2 случаях, гепатоспленомегалия – в 2, миалгии – в 2, по 1 случаю – боль в грудной клетке, артрит, лихорадка, ЛАП, головная боль
					c.1367A>G, p.Tyr456Cys	Het	Likely pathogenic	≤0,002		
			Жен., 2,5 года	1	c.1147G>A, p.G383S	Het	Pathogenic	≤0,007	Нет	
<i>IL36RN</i>	AR	1	Жен., 4 года	3	c.338C>T, p.Ser113Leu	Het	Likely pathogenic	≤0,391	Нет	Асцит, артрит, ГЛС, ЛАП, лихорадка
<i>RAG1</i>	AR	2	Муж., 5 лет	1	c.1178delG, p.Gly393Alafs*10	Het	Likely pathogenic	Не описан	RAG1 c.1171A>G (p.Lys391Glu) Het (VUS)	Поражение кожи – в 2 случаях, артралгии – в 2, по 1 случаю – миалгии, головная боль, лихорадка, гепатоспленомегалия
			Муж., 1,5 года	0,5	c.1767C>G, p.Tyr589Ter	Het	Pathogenic	≤0,001	Нет	
<i>IL36RN/STX11</i>	AR	1	Муж., 9 лет	3	IL36RN c.338C>T, p.S113LSTX11 c.290_305del, p.G97Afs*6	Het	Likely pathogenic	≤0,391	Нет	Пироторакс, поражение кожи, артрит, миалгии, гепатоспленомегалия, ЛАП, ПЛ
						Het	Likely pathogenic*	Не описан		

Продолжение табл. 1

Ген	Тип наследования	Число пациентов	Пол, возраст дебюта	Интервал между дебютом и генетическим тестированием, годы	вариант 1 (генетический вариант)	статус патогенности	Результаты генетического тестирования	распространенность в базе gnomAD, %	вариант 2 (сопутствующие генетические варианты)	Клиническая характеристика
<i>MEFV</i>	AR LOF	1	Жен., 7,5 мес	0	c.2080A>G, p.Met694Val	Hom	Pathogenic	≤0,023	NOD2 c.1795delC (p.Leu599Trpfs* 163) Het (VUS)**	Вертикальный паралич зрения, отит, ПЛ
<i>MEFV</i>	AR LOF	1	Жен., 1 год	1	c.2282G>A, p.R761H	Het	Pathogenic	≤0,078	NOD2 c.1621C>T (p.R541W) Het (VUS) PSTPIP1 c.1207G>C (p.G403R) Het (likely benign)	Перикардит, поражение кожи, ГЛС, артрит, ЛАП, ПЛ
<i>MEFV</i> / <i>MVK</i>	AR LOF AR	1	Жен., 16 лет	31	MEFV c.2080A>G, p.Met694Val MVK c.1129G>A, p.Val377Ile	Hom Het	Pathogenic Pathogenic	≤0,023 ≤0,025	TNFAIP3 c.1939A>C (p.Thr647Pro) Het (benign)	Перикардит, артрит, поражение кожи, боль в животе, боль в грудной клетке, головная боль, ГЛС

Примечание. AR – аутосомно-рецессивное наследование; LOF (loss-of-function) – потеря функции; AD – аутосомно-доминантное наследование; Het – гетерозиготное состояние;

Hom – гомозиготное состояние; pathogenic – патогенный; likely pathogenic – вероятно патогенный; VUS (variant of uncertain significance) – вариант неопределенного значения; benign – доброкачественный; likely benign – вероятно доброкачественный; ПЛ – периодическая лихорадка; ГЛС – гепатолиенальный синдром; ЛАП – лимфаденопатия; * – не описан в ClinVar, HGMD; ** – не описан в gnomAD, ClinVar, HGMD.

высокой частоты и большого разнообразия клинических проявлений, требующих сложной дифференциальной диагностики, диагноз МАВЗ нередко устанавливают только спустя годы и даже десятилетия после появления первых симптомов. Так, под маской системного ювенильного артрита (СЮА) могут скрываться ССЛ, TRAPS, CAPS [2]. Болезнь Бехчета может быть ошибочно диагностирована при гаплонедостаточности A20, CAPS, HIDS/MKD, синдроме VEXAS (Vacuoles, E1 Enzyme, X-Linked, Autoinflammatory, Somatic). Спондилоартрит может выявляться при ССЛ. Для DADA2 основным клиническим проявлением может стать васкулопатия, напоминающая узелковый полиартериит. Синдром VEXAS также может сопровождаться признаками узелкового полиартериита, гиганто-клеточного артериита и др. [2].

Цель исследования – изучить частоту и спектр генетических вариантов при МГТ таргетных генов панели «Аутовоспалительные синдромы» и клинические особенности у пациентов с предполагаемым МАВЗ.

Материал и методы. С февраля 2021 г. по январь 2024 г. 115 пациентам, наблюдаемым в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с предполагаемым МАВЗ, было выполнено МГТ таргетных генов панели «Аутовоспалительные синдромы» методом массового параллельного секвенирования в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова). Медиана возраста пациентов составила 10 [5; 14] лет, 90% были младше 18 лет. Соотношение лиц мужского и женского пола – 1:1,1. Критериями для выполнения МГТ были наличие признаков системного воспаления и отсутствие ответа на предшествующую терапию.

Большинство пациентов (103 из 115, 89%) протестированы на панели из 65 генов, 8 – на панели из 83 генов, 2 – на панели из 16 генов и по 1 – на панелях из 73 и 514 генов. Выбор панелей зависел от возможностей лаборатории. Патогенность выявленных вариантов оценивали с помощью критериев ACMG [7, 14].

Панель из 65 генов включала: *ACP5*, *ADA2*, *APIS3*, *CIQA*, *CIQB*, *CIQC*, *C1R*, *C1S*, *C2*, *C3*, *CARD14*, *CDC42*, *COPA*, *CYBB*, *DNASE1*, *DNASE1L3*, *DNASE2*,

ELANE, FI12, 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, WRD1.

Результаты. В зависимости от результатов МГТ все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 44 (38%) пациента с выявленными генетическими вариантами, ответственными за АВЗ, во 2-ю группу — 71 пациент с негативными результатами МГТ. В 1-ю группу включено:

- 36 случаев моногенных вариантов, в том числе 11 в гене *MEFV*, 5 — в *NOD2*, 4 — в *NLRP3*, 3 — в *TNFRSF1A*, по 2 — в *MVK*, *RAG1*, *NLRP1*, *ADA2*, по 1 — в *IFIH1*, *NLRP12*, *UNC13D*, *RIPK1*, *IL36RN*;
- 8 случаев дигенных/олигогенных сочетаний, включая 2 — в *MEFV/TNFRSF1A*, по 1 — в *MEFV/MVK/TNFAIP3*, *MEFV/NOD2/PSTPIP1*, *NOD2/MEFV*, *IL36RN/STX11*, *MEFV/NLRP12*, *SH2D1A/TNFAIP3*. В большинстве случаев (у 6 пациентов) дигенные/олигогенные сочетания содержали генетические варианты *MEFV*.

Среди моногенных генетических вариантов 58% (21 из 36) случаев относились к группе инфламмасоматий: в 11 случаях — ген *MEFV*, ССЛ (в 7 — вариант p.K695R [с.2084A>G, p.Lys695Arg]); в 4 — *NLRP3*, CAPS; по 2 случая — *MVK*, HIDS/MKD и *NLRP1*, NLRP1-ассоциированное АВЗ; по 1 — *NLRP12*, NLRP12-связанная возвратная лихорадка и *RIPK1*, дефицит *RIPK1*.

Группа интерферопатий (8%, 3 из 36 случаев) была представлена: в 2 наблюдениях — *ADA2*, *DADA2*; в 1 — *IFIH1*, синдром Айкарди—Гуттереса тип 7.

Состояния, не связанные с инфламмасомой (25%, 9 из 36 случаев) включали: в 5 наблюдениях — *NOD2* (в 3 — вариант p.R334W [с.1000C>T, p.Arg334Trp]), синдром Блау; в 3 — *TNFRSF1A*, TRAPS; в 1 — *IL36RN*, DITRA.

Также были выявлены генетические варианты, обусловленные иммунодефицитом (2 — *RAG1*, дефицит *RAG1*) и иммунной дисрегуляцией (1 — *UNC13D*, дефицит *UNC13D*).

Все установленные варианты были гетерозиготные, кроме случаев гомозиготного состояния в гене *MEFV* у 2 пациентов с дигенными/олигогенными сочетаниями. Большинство генетических вариантов были неопределенного значения (37%). Патогенные варианты имелись в 22% случаев, вероятно патогенные — в 13%, вероятно доброкачественные — в 5% и доброкачественные — 23%. Подробная характеристика пациентов с патогенными и вероятно патогенными вариантами представлена в табл. 1.

В обеих группах дебют заболевания до 18 лет наблюдался в 93% случаев. Возраст дебюта значимо не различался (медиана — 5 [1,9; 10] лет и 5,75 [1; 10] года соответственно; $p>0,05$), половые различия отсутствовали.

Как показал сравнительный анализ клинических проявлений, в 1-й и 2-й группах наиболее часто встречались лихорадка (89 и 88% соответственно), поражение кожи (59 и 47%), артралгии (61 и 45%), артрит (36 и 25%), лимфаденопатия (28 и 35%), поражение центральной нервной системы — ЦНС (27 и 17%) и желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (34 и 37%), включая боль в животе, тошноту, рвоту, диарею (табл. 2). Различия между группами были незначимыми, кроме случаев боли в грудной клетке, чаще отмечавшейся в

1-й группе (14 и 1%; $p=0,008$). Частота других клинических признаков, входящих в диагностический счет для моногенных периодических лихорадок [15], существенно не различалась ($p>0,05$). Близкородственный брак родителей пациентов (2 случая) присутствовал только во 2-й группе.

В двух группах не отмечено различий по частоте повышения лабораторных признаков воспалительной активности (81 и 77%; $p=0,579$), уровню СРБ (медиана — 40 [6,6; 114] и 44,9 [8,6; 88] мг/л соответственно; $p=0,983$). Аутоантитела различной специфичности выявлены соответственно в 15 и 27% случаев ($p=0,224$). У некоторых больных встречались антинуклеарные антитела — АНА (у 2 и 10 пациентов; $p=0,051$) и антитела к двуспиральной ДНК — анти-дсДНК (у 2 и 1 соответственно). Только во 2-й группе титры АНА были высокими ($\geq 1:640$). Кроме того, выявлено по 1 случаю позитивности по антителам к кардиолипину в 1-й группе и антителам к β_2 -гликопротеину во 2-й группе.

Обсуждение. В нашем исследовании у 38% пациентов с предполагаемым мАВЗ были обнаружены различные генетические варианты, ответственные за АВЗ. Среди выявленных вариантов 39% были патогенными или вероятно патогенными, таким образом, диагностическая эффективность составила 15%. К ограничениям настоящего исследования следует отнести вариативность панелей, использованных при МГТ.

По данным литературы, наиболее высокая диагностическая эффективность МГТ при мАВЗ составила 42% и была достигнута при использовании панели NGS, включающей 11 генов [16]. В другой работе эффективность генетической панели из 55 генов равнялась 7%, что можно связать с дизайном исследования, исключавшим пациентов с признаками ССЛ, HIDS/MKD, *DADA2* и ранее выполненным секвенированием по Сэнгеру [17].

Сравнительный анализ результатов МГТ при использовании различных панелей вызывает определенные трудности. Так, в ретроспективном исследовании 2620 пациентов частота выявления мАВЗ с помощью панели из 10 генов составила 15%, из 25 генов — 16%, из 66 генов — 18% и из 502 генов — 23% [18]. Таким образом, пациенты с ндАВЗ нуждаются в дальнейшем расширенном обследовании с проведением полноэкзомного/геномного секвенирования.

В 2015 г. были опубликованы результаты первого российского скринингового МГТ у 90 пациентов с СЮА с применением панели из 2 генов (*NLRP3* и *TNFRSF1A*), при этом генетические варианты были обнаружены у 22% пациентов, с одинаковой частотой *NLRP3* и *TNFRSF1A* [19]. В 2017 г. представлены данные совместного исследования НИИР им. В.А. Насоновой и МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова [20], в котором скрининговое МГТ включало панель из 3 генов (*NLRP3*, *MVK*, *TNFRSF1A*). В основную группу вошли 117 пациентов с предполагаемым мАВЗ, в группу контроля — 67 пациентов с СЮА, генетические варианты были обнаружены в 26,5% (в 20,5% — *NLRP3*, в 5,1% — *TNFRSF1A*, в 0,9% — *MVK*) и в 17,9% (в 10,4% — *NLRP3*, в 5,9% — *TNFRSF1A*, в 1,5% — *MVK*) случаев соответственно. Эти результаты подчеркивают важность внедрения МГТ в клиническую практику.

При сравнении клинко-лабораторных данных у пациентов с положительными и негативными результатами МГТ нами были выявлены статистически значимые различия только в отношении боли в грудной клетке ($p=0,008$). Следует подчеркнуть, что другие признаки (боль в животе, афтозный стоматит, диарея, семейный анамнез и возраст дебюта), вхо-

Таблица 2. Сравнительная клиническая характеристика пациентов с АВЗ с различными результатами МГТ, n (%)
Table 2. Comparative clinical characteristics of patients with AIDs with different MGT results, n (%)

Клинические проявления	1-я группа (n=44; позитивные результаты МГТ)	2-я группа (n=71; негативные результаты МГТ)	p
Лихорадка	39 (89)	63 (88)	0,988
Периодическая лихорадка	32 (73)	50 (70)	0,791
Поражение кожи	26 (59)	35 (47)	0,307
Стоматит	7 (16)	13 (18)	0,742
Поражение глаз	4 (9)	6 (8)	0,906
Артралгии	27 (61)	32 (45)	0,090
Артрит	16 (36)	18 (25)	0,209
Миалгии	12 (27)	10 (14)	0,081
Поражение ЖКТ	15 (34)	26 (37)	0,784
Поражение ЦНС	12 (27)	12 (17)	0,184
Боль в грудной клетке	6 (14)	1 (1)	0,008
Серозит	8 (18)	7 (10)	0,198
Лимфаденопатия	12 (27)	24 (34)	0,463
ГЛС	7 (16)	9 (13)	0,627

дающие в диагностический счет [15], используемый в качестве вспомогательного инструмента для выявления моногенных периодических лихорадок, значимо не различались. B. Sözeri и соавт. [21], сравнивавшие пациентов с ндАВЗ и МАВЗ, также не выявили различий по демографическим, клиническим и лабораторным параметрам, наличию семейного анамнеза и кровного родства, ответу на лечение.

В нашей группе больных превалировала мутация в гене *MEFV* (39%), при этом чаще встречался вариант p.K695R (41%), являющийся, по данным литературы, редким (0,1–6,2%) [22–25]. В то же время часто выявляемый высокопентрантный вариант p.M694V [25] присутствовал только в 2 (12%) случаях. Такие противоречивые результаты можно связать с тем, что у части наблюдаемых в НИИР им. В.А. Насоновой пациентов наиболее распространенные МАВЗ (ССЛ, TRAPS, CAPS, HIDS/MKD) были диагностированы при скрининговом МГТ (короткая панель из 3–5 генов или секвенирование по Сэнгеру) и позже они не вошли в группу расширенного МГТ. Вместе с тем в многоцентровом исследовании, проведенном в Центральной и Юго-Восточной Европе [26], встречаемость вариантов p.K695R и p.M694V была сопоставимой. Можно предполагать, что в разных регионах существуют эпидемиологические различия в распространенности генетических вариантов.

Принято считать, что механизмы аутовоспаления не ассоциируются с гиперпродукцией аутоантител. Однако у 11% наших пациентов с положительным результатом МГТ были выявлены различные аутоантитела (анти-дсДНК, АНА, антитела к кардиолипину), при этом по сравнению с «негативной» группой статистически значимых различий не отмечено ($p=0,224$). В исследовании E. Guler и соавт. [27], включавшем 50 пациентов с ССЛ и 27 лиц контрольной группы, в 20% наблюдений при ССЛ обнаружены аутоантитела (преимущественно анти-дсДНК и АНА), ассоциация с клиническими проявлениями отсутствовала. В контрольной группе аутоантитела имелись в 3% случаев, но различия с основной группой не были статистически значимыми. Гиперпродукция аутоантител возможна при синдроме СОРА, при этом полагают, что аномальная клеточная аутофагия, а также развитие стресса эндоплазматического ретикулума и ответа типа UPR (unfolded protein response — ответ развернутого белка) могут способствовать аутореактивности Т-клеток, создавая среду для аутоиммунного прайминга [28]. Таким образом, наличие аутоантител не является основанием для исключения МАВЗ.

Заключение. Несомненно, необходимо дальнейшее уточнение критериев проведения МГТ для подтверждения МАВЗ, подробное изучение патогенности вариантов, корреляций генотипа и фенотипа, развитие отечественных регистров АВЗ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999 Apr 2;97(1):133-44. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80721-7.
2. An J, Marwaha A, Laxer RM. Autoinflammatory Diseases: A Review. *J Rheumatol*. 2024 Sep 1;51(9):848-861. doi: 10.3899/jrheum.2023-1209.
3. Neocleous V, Byrou S, Tumba M, et al. Evidence of digenic inheritance in autoinflammation-associated genes. *J Genet*. 2016 Dec;95(4):761-766. doi: 10.1007/s12041-016-0691-5.
4. Schnappauf O, Aksentijevich I. Current and future advances in genetic testing in systemic autoinflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Nov 1;58(Suppl 6):vi44-vi55. doi: 10.1093/rheumatology/kez294.
5. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, et al; Working Group of the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med*. 2013 Sep;15(9):733-47. doi: 10.1038/gim.2013.92. Epub 2013 Jul 25.
6. Niewold TB, Aksentijevich I, Gorevic PD, et al. Genetically transitional disease: conceptual understanding and applicability to rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2024 May;20(5):301-310. doi: 10.1038/s41584-024-01086-9.
7. Richards S, Aziz N, Bale S, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 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. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
8. Papa R, Penco F, Volpi S, et al. Syndrome of Undifferentiated Recurrent Fever (SURF): An Emerging Group of Autoinflammatory Recurrent Fevers. *J Clin Med*. 2021 May 3;10(9):1963. doi: 10.3390/jcm10091963.
9. Ter Haar NM, Eijkelboom C, Cantarini L, et al; Eurofever registry and the Pediatric Rheumatology International Trial Organization (PRINTO). Clinical characteristics and genetic analyses of 187 patients with undefined autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2019 Oct;78(10):1405-1411. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214472.
10. Sutera D, Bustaffa M, Papa R, et al. Clinical characterization, long-term follow-up, and response to treatment of patients with syndrome of undifferentiated recurrent fever (SURF). *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Aug;55:152024. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152024.
11. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022 Oct;42(7):1473-1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.
12. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol*. 2020 Jan;40(1):66-81. doi: 10.1007/s10875-020-00758-x.
13. Blank N, Kötter I, Schmalzing M, et al. Clinical presentation and genetic variants in patients with autoinflammatory diseases: results from the German GARROD registry. *Rheumatol Int*. 2024 Feb;44(2):263-271. doi: 10.1007/s00296-023-05443-x.
14. Рыжкова ОП, Кардымон ОЛ, Прохорчук ЕБ и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019;18(2):3-23.
15. Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prokhorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of human DNA sequence data obtained by Mass parallel Sequencing (MPS) (2018 edition, version 2). *Meditsinskaya genetika*. 2019;18(2):3-23. (In Russ.).
16. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;58(6):1823-32. doi: 10.1002/art.23474.
17. Lepri F, Pisaneschi E, Minervino D, et al. OP008 Single Center Experience in Next Generation Sequencing for Genetic Diagnosis of Autoinflammatory Disorders (AIDS). *Ann Rheum Dis*. 2015;74:67. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5564
18. Boursier G, Rittore C, Georgin-Lavialle S, et al. Positive Impact of Expert Reference Center Validation on Performance of Next-Generation Sequencing for Genetic Diagnosis of Autoinflammatory Diseases. *J Clin Med*. 2019 Oct 18;8(10):1729. doi: 10.3390/jcm8101729.
19. Le Goueff A, Smits G, Delaunoy M, et al. Genetic testing in autoinflammatory diseases – past, current and future perspectives. *Eur J Intern Med*. 2022 Dec;106:71-79. doi: 10.1016/j.ejim.2022.08.020.
20. Алексеева ЕИ, Савостьянов КВ, Слепцова ТВ и др. Клинические и молекулярно-генетические особенности аутовоспалительных синдромов у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(3):363-373.
21. Alekseeva EI, Savost'yanov KV, Sleptsova TV, et al. Clinical and molecular genetic features of autoinflammatory syndromes in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2015;14(3):363-373. (In Russ.).
22. Салугина СО, Каменец ЕА, Федоров ЕС и др. Результаты молекулярно-генетического скрининга мутаций генов *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK* у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом. Современная ревматология. 2017;11(3):33-43.
23. Salugina SO, Kamenets EA, Fedorov ES, et al. Results of molecular genetic screening of mutations in the *NLRP3*, *TNFRSF1A*, and *MVK* genes in patients with autoinflammatory diseases and systemic juvenile arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):33-43. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2017-33-43.
24. Sözeri B, Demir F, Sönmez HE, et al. Comparison of the clinical diagnostic criteria and the results of the next-generation sequence gene panel in patients with monogenic systemic autoinflammatory diseases. *Clin Rheumatol*. 2021 Jun;40(6):2327-2337. doi: 10.1007/s10067-020-05492-8.
25. Cekin N, Akyurek ME, Pinarbasi E, Ozen F. MEFV mutations and their relation to major clinical symptoms of Familial Mediterranean Fever. *Gene*. 2017 Aug 30;626:9-13. doi: 10.1016/j.gene.2017.05.013.
26. Dogan H, Faruk Bayrak O, Emel M, et al. Familial Mediterranean fever gene mutations in north-eastern part of Anatolia with special respect to rare mutations. *Gene*. 2015 Sep 1;568(2):170-5. doi: 10.1016/j.gene.2015.05.045.
27. Souali M, Sakhi A, Bousfiha AA, Bouayad K. Phenotype-genotype correlation in children with familial Mediterranean fever in Morocco. *Qatar Med J*. 2024 Nov 25;2024(3):41. doi: 10.5339/qmj.2024.41.
28. La Bella S, Loconte R, Attanasi M, et al. Familial Mediterranean fever in children from central-southern Italy: a multicentric retrospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2024 Dec;43(12):3983-3992. doi: 10.1007/s10067-024-07207-9.
29. Debeljak M, Toplak N, Abazi N, et al. The carrier rate and spectrum of MEFV gene mutations in central and southeastern European populations. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Nov-Dec;33(6 Suppl 94):S19-23.
30. Guler E, Kaptanoglu E, Sahin O, et al. Autoantibodies are not associated with familial mediterranean fever. *Acta Reumatol Port*. 2012 Apr-Jun;37(2):144-8.
31. Vêce TJ, Watkin LB, Nicholas S, et al. Copa Syndrome: a Novel Autosomal Dominant Immune Dysregulatory Disease. *J Clin Immunol*. 2016 May;36(4):377-387. doi: 10.1007/s10875-016-0271-8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.09.2025/17.12.2025/25.12.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бекетова М.Ф. <https://orcid.org/0000-0001-5562-0969>

Салугина С.О. <https://orcid.org/0000-0003-3689-431X>

Федоров Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2282-1745>

Торгашина А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>

Захарова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Милованова Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-9454-5789>

Шмарин В.В. <https://orcid.org/0009-0006-0870-7547>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>