

Моногенный семейный аутовоспалительный Бехчето-подобный синдром/синдром гаплонедостаточности A20 — новая форма аутовоспалительной патологии. Обзор литературы и описание случаев

Е.С. Федоров¹, С.О. Салугина¹, Е.Ю. Захарова², А.Н. Шаповаленко¹,
С.Г. Раденска-Лоповок³, В.Г. Маткава¹, А.Н. Арефьева¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» 115522, Российская Федерация, Москва, ул. Москворечье, 1
³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Research Centre for Medical Genetics 115522, Russian Federation, Moscow, Moskorechye str., 1
³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Федоров Евгений Станиславович, evg2103@mail.ru
Contacts: Evgeny Fedorov, evg2103@mail.ru

Поступила 25.10.2023
Принята 04.03.2024

Моногенный семейный аутовоспалительный Бехчето-подобный синдром/синдром гаплонедостаточности A20 — наследственное аутовоспалительное заболевание (AB3), относящееся к группе убиквитинопатий, обусловленное мутацией гена *TNFAIP3*, кодирующего белок A20 с аутосомно-доминантным механизмом наследования, клиническая картина которого напоминает болезнь Бехчета (ББ). В основе патогенеза лежит снижение на 50% функции белка-ингибитора ядерного фактора каппа-би NFκB, что приводит к гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов. Заболевание дебютирует, как правило, в детском возрасте. В клинической картине наряду с рецидивирующим афтозным стоматитом и афтами гениталий, возникающими у большинства пациентов, имеет место воспалительное поражение кишечника. Поражение глаз отмечается реже, чем при спорадической ББ. Кроме того, в клинической картине возможно наличие артрита, кожных сыпей, поражения сердечно-сосудистой системы (перикардита), лихорадки. Наблюдается повышение острофазовых маркеров; в отличие от «классических» AB3, отмечается высокая частота обнаружения аутоантител. Может сочетаться с аутоиммунными заболеваниями, включая системную красную волчанку (СКВ), аутоиммунный тиреоидит, гепатит и др. Представлено описание двух пациентов, проведено сопоставление с другим пациентом из России, описанным ранее. У всех пациентов отмечалось афтозное поражение рта и гениталий, симптомы, указывающие на поражение кишечника, которое доминировало в одном случае. У одного из пациентов доминировало поражение суставов в виде тяжелого полиартрита в сочетании с иммунологическими проявлениями, характерными для СКВ. У пациента с преимущественным поражением слизистых и кишечника выраженный клинический эффект достигнут при назначении ингибитора фактора некроза опухоли α адалимумаба; у пациентки с симптоматикой, напоминавшей СКВ, — при назначении анти-B-клеточного препарата ритуксимаба.

Ключевые слова: генетика, аутовоспалительные заболевания, ген *TNFAIP3*, гаплонедостаточность A20, релопатии, болезнь Бехчета

Для цитирования: Федоров ЕС, Салугина СО, Захарова ЕЮ, Шаповаленко АН, Раденска-Лоповок СГ, Маткава ВГ, Арефьева АН. Моногенный семейный аутовоспалительный Бехчето-подобный синдром/синдром гаплонедостаточности A20 — новая форма аутовоспалительной патологии. Обзор литературы и описание случаев. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):216–226.

MONOGENIC FAMILIAL AUTOINFLAMMATORY BEHÇET-LIKE SYNDROME/HAPLOINSUFFICIENCY A20 SYNDROME IS A NEW FORM OF AUTOINFLAMMATORY PATHOLOGY. LITERATURE REVIEW AND DESCRIPTION OF CASES

Evgeny S. Fedorov¹, Svetlana O. Salugina¹, Ekaterina Yu. Zakharova², Anna N. Shapovalenko¹,
Stefka G. Radenska-Lopovok³, Valeriia G. Matkava¹, Alia N. Arefieva¹

Monogenic familial autoinflammatory Behçet-like syndrome/haploinsufficiency A20 syndrome is a hereditary auto-inflammatory disease from the group of ubiquitinopathies which are caused by a mutation of the *TNFAIP3* gene encoding the A20 protein with an autosomal dominant inheritance mechanism and clinical picture similar to Behçet's disease. Pathogenesis is based on a 50% function decreasing of the nuclear factor inhibitor protein NFκB, what leads to overexpression of proinflammatory cytokines. The disease onset is usually in childhood. Clinical features are presented with recurrent aphthous stomatitis and genital aphthae in most patients and also inflammatory bowel damage is noted. Eye damage is noted rarely than in sporadic Behçet's disease. In addition, the clinical picture may be presented with arthritis, skin rashes, lesions of the cardiovascular system (pericarditis), fever. Increasing of acute-phase markers is noticed, there is a high frequency of autoantibodies detection in contrast with "classic" autoinflammatory diseases. It can be combined with other autoimmune diseases (systemic lupus erythematosus (SLE), autoimmune thyroiditis, hepatitis, etc.). The description of two patients and comparison with another patient from Russia who was described earlier are presented. All patients had aphthous stomatitis and genital aphthae, intestinal inflammation symptoms, which was dominating in one of the patients. Another patient had severe polyarthritis in combination with immunological manifestations which were typical for SLE. The first patient had a good clinical response with the tumor necrosis factor inhibitor adalimumab, the second patient — the anti-B cell drug rituximab.

Key words: genetics, autoinflammatory diseases, *TNFAIP3* gene, A20 haploinsufficiency, relopathies, Behçet's disease
For citation: Fedorov ES, Salugina SO, Zakharova EYu, Shapovalenko AN, Radenska-Lopovok SG, Matkava VG, Arefieva AN. Monogenic familial autoinflammatory Behçet-like syndrome/haploinsufficiency A20 syndrome is a new form of autoinflammatory pathology. Literature review and description of cases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):216–226 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2024-216-226

Учение об аутовоспалении и моногенных аутовоспалительных заболеваниях (АВЗ) не случайно получило развитие прежде всего в рамках ревматологии. Это связано не только с тем, что механизмы аутовоспаления, обусловленные дисфункцией системы врожденного/естественного иммунитета, играют ведущую роль в патогенезе ряда классических ревматических заболеваний (системного ювенильного артрита (сЮА), болезни Стилла взрослых, подагры и многих других), но также и с тем, что клиническая картина ряда АВЗ во многом напоминает ревматическую патологию [1–3]. Данный факт привлек к себе внимание уже в начале эры изучения АВЗ. Так, синдром CINCA/NOMID (Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular/Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease) был первоначально описан как вариант сЮА [4]. В дальнейшем в ряду АВЗ выделена новая группа – интерферопатии: оказалось, что мутации в генах, обуславливающих развитие этих редких заболеваний, могут также вызывать формирование фенотипа системной красной волчанки (СКВ) с характерными иммунологическими нарушениями и началом в детском возрасте [5, 6]. Эти открытия вновь обострили интерес к проблеме взаимосвязи между наследственной аутовоспалительной и «классической» ревматической патологией. Еще одним заболеванием, клиническая картина которого сходна с фенотипом моногенного АВЗ, стала болезнь Бехчета (ББ).

ББ – системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся поражением сосудов любого типа и калибра, проявляющийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы (ЦНС) и других органов. Имеет хроническое течение с непредсказуемыми обострениями и ремиссиями [7]. ББ рассматривается как мультифакториальное заболевание с существенным вкладом генетической предрасположенности. На ее участие в развитии ББ указывает отчетливое преобладание числа заболевших в определенных этнических группах, относящихся к народам «Великого шелкового пути»: японцы, китайцы, корейцы, народы Ирана и Ирака, Турции, в Российской Федерации – народы Северного Кавказа; а также ассоциация с определенными вариантами генов главного комплекса гистосовместимости (HLA, human leukocyte antigens) I класса [7–9]. Наиболее значимая ассоциация обнаружена с вариантом *HLA-B51*, в особенности с его субтипом B5101, а также с *HLA-A26* (субтип A2601) [8–11]. С *HLA-A26* связан более высокий риск поражения глаз в определенных этнических популяциях [10, 12]. Кроме того, описана семейная агрегация пациентов с ББ [9, 13]. В 2016 г. Q. Zhou и соавт. [14] описан новый аутовоспалительный синдром, обусловленный мутацией гена *TNFAIP3* (tumor necrosis factor α -induced protein 3) с развитием фенотипа, в значительной степени сходного с клинической картиной ББ.

Моногенный семейный аутовоспалительный Бехчето-подобный синдром, или синдром гаплонедостаточности A20 (HA20, haploinsufficiency A20), характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, обусловлен мутацией гена *TNFAIP3*. Развитие указанного синдрома обуславливается мутациями с потерей функции (loss-of-function). Данный ген расположен на 6-й паре хромосом, включает в себя 9 экзонов и кодирует белок A20 [15]. Указанный белок включает домен Отулин (OTULIN, OvariumTumor), выполняющий функцию деубиквитиназы,

и 7 доменов по типу «цинковый палец». Белок A20/TNFAIP3 представляет собой деубиквитиназу и является ключевым негативным регулятором транскрипционного фактора NF κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), подавляя избыточную активацию последнего [16]. Белок NF κ B служит одним из главных транскрипционных факторов для многих провоспалительных цитокинов, представляя из себя некий внутриклеточный «хаб», концентрирующий на себе множество провоспалительных стимулов: активация NF κ B приводит к усилению экспрессии генов провоспалительных цитокинов, а те в свою очередь обуславливают развитие воспалительного процесса различной локализации и степени выраженности. Активация NF κ B происходит по двум сигнальным путям – каноническому и неканоническому. Канонический сигнальный путь активации связан с воздействием на рецепторы фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина (ИЛ) 1 соответствующих цитокинов, а также микробных факторов на Toll-подобные рецепторы (TLR, Toll-like receptors) и NOD-подобные рецепторы (NLR, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor) [16]. Белок A20 осуществляет контроль канонического пути активации, отвечающего за формирование воспалительного ответа. Неканонический путь активации NF κ B отвечает за формирование лимфоидных органов и развитие приобретенного (антиген-специфического) иммунитета [16]. В неактивной фазе NF κ B секвестрирован в цитоплазме в соединении с белковыми комплексами I κ B (inhibitor of NF- κ B), в ряду которых лучше всего охарактеризован I κ B α . Указанный комплекс включает в себя две родственные киназы – IKK1 (IKK α) и IKK2 (IKK β), а кроме того – регуляторную субъединицу IKK γ , известную также как NEMO (NF- κ B essential modulator). Под воздействием провоспалительного сигнала с вышеуказанных рецепторов происходит фосфорилирование с последующим присоединением убиквитина к I κ B α , что приводит к отщеплению указанного ингибиторного комплекса от молекулы NF κ B, перемещению последней в ядро и активации экспрессии генов провоспалительных цитокинов. Мутация в одном из парных генов *TNFAIP3* приводит к снижению функции белка-ингибитора A20/TNFAIP3 на 50% и, таким образом, к избыточному ответу NF κ B на провоспалительные стимулы [16]. Роль белка A20 и механизм участия в регуляции экспрессии провоспалительных цитокинов показаны на рисунке 1.

После соединения ФНО с ФНО-рецептором на клетке происходят сборка и активация сигнального комплекса рецептора, включающего молекулы TRADD, TRAF2 и RIPK2, в котором RIPK1 играет роль центрального адаптора. Подвергаясь поли-убиквитинированию, RIPK1 рекрутирует IKK-комплекс, также являющийся мишенью для убиквитинирования. Активированный IKK-комплекс фосфорилирует ингибиторную молекулу I κ B α , отправляя ее на деградацию в протеасому. Белок-деубиквитиназа A20 выполняет функцию отрицательного регулятора активности NF κ B, отщепляя убиквитин от белка-ингибитора IKK γ , восстанавливая его ингибирующую функцию в отношении NF κ B. Снижение функции белка A20 приводит к гиперэкспрессии ядерного фактора NF κ B, который, транслоцируясь в ядро, вызывает гиперэкспрессию транскриптов провоспалительных цитокинов.

Особенностями мутаций, обуславливающих развитие фенотипа синдрома HA20, является то, что они приводят

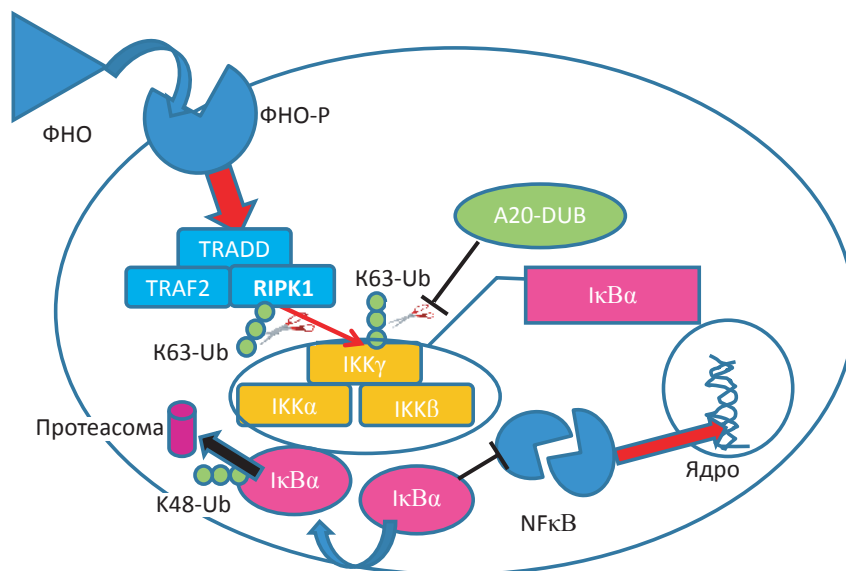


Рис. 1. Схема участия белка A20/TNFAIP3 в регуляции экспрессии провоспалительных цитокинов

к укорочению или полному изменению белкового продукта гена, т. е. это могут быть нонсенс-мутации (мутации, приводящие к образованию стоп-кодона), мутации со сдвигом рамки считывания и мутации сайтов сплайсинга, в результате которых функция белка полностью утрачивается [17, 18]; таким образом, становится понятной причина падения функции белка A20 у пациентов, имеющих одну нормальную и одну мутантную копию гена.

Выделение синдрома HA20 стало началом выделения отдельной группы АВЗ — убиквитинопатий или болезней дисрегуляции NFκB [15]. Также для названия этой группы АВЗ предложен термин «релопатии», не получивший пока повсеместного распространения [19]. Указанный термин образован от названия Rel-гомологичного домена, входящего в состав всех 5 белков, формирующих NFκB, дисфункция которого объединяет эту группу нозологий [20]. Помимо HA20, в эту группу входит синдром отулипени/отулин-ассоциированный аутовоспалительный синдром (ORAS, otulin-related autoinflammatory syndrome) — заболевание с аутомно-рецессивным путем передачи, проявляющееся длительными эпизодами лихорадки, кожными высыпаниями, артритом, воспалительным поражением кишечника с диареей и задержкой развития, а также синдромы дефицита LUBAC (linear ubiquitin chain assembly complex), включающие в себя HOIL1- и HOIP-ассоциированные синдромы [15, 18, 19, 21, 22].

Подобно большинству генетических заболеваний, синдром HA20 дебютирует в детском возрасте: начало до 10-летнего возраста зафиксировано у 69% больных в когорте из 16 пациентов, описанной F.A. Aeschlimann и соавт. [17]; при этом появление первых симптомов заболевания было отмечено в возрасте от нескольких недель до 29 лет. Это отличает HA20 от спорадической ББ, для которой характерно начало в возрасте между 20 и 39 годами [7, 23]. Доля пациенток женского пола варьирует от 52,1 до 81% [17, 24]. Эти данные подтвердил анализ 61 пациента, данные о которых были опубликованы в англоязычной литературе до 2020 г.: 62% пациентов составили лица женского пола [25]. Больные принадлежали к самым различным нациям и расам: заболевание описано

у европеоидов: французов, голландцев испанцев, англичан, американцев и канадцев европейского происхождения, — а также у турок; значительную долю пациентов составили представители японского и в меньшей степени — китайского народов [25]. Среди клинических проявлений, по данным изучения различных когорт, самыми частыми были язвы слизистой оболочки рта и гениталий — 64%: рецидивирующий афтозный стоматит с болезненными язвами наблюдался с частотой от 80,2% до 100%; рецидивирующие афты гениталий (включая афты промежности) — от 38 до 94% [17, 24, 25]. Язвы рта и гениталий имели размеры от 0,5 до 2 см, держались 7–10 дней [17]. Существенной особенностью синдрома HA20 было поражение ЖКТ, наблюдавшееся у 44% больных и клинически проявлявшееся болью в животе, рвотой, диареей, увеличением абдоминальных лимфоузлов [25]. Афтозное поражение ЖКТ имели от 54,9% до 56% пациентов [17, 24]. Эти язвы локализовались на слизистой оболочке от пищевода до прямой кишки. Симптоматика поражения ЖКТ варьировала от болей в животе до тяжелого воспалительного поражения кишечника с перфорацией. У 38% пациентов отмечалась диарея с кровью [17]. Зафиксирована значительная частота вовлечения опорно-двигательного аппарата: артрит выявлен у 32,4–44%, поражение суставов носило полиартикулярный характер; у части пациентов (18,75%) артрит был первым проявлением заболевания [17, 24]. Кожная симптоматика имела место у 43% пациентов и варьировала от неспецифической сыпи до псориаза, фолликулита, пустулезной сыпи и высыпаний в области скел [25]. Поражение глаз в виде переднего, по преимуществу, увеита, реже — васкулита сосудов сетчатки, отмечалось у относительно небольшой доли пациентов (4,2–19%), что явилось еще одним отличием синдрома HA20 от спорадической ББ [17, 24]. Существенной особенностью синдрома HA20 явилась значительная доля пациентов, имевших в клинической картине рецидивирующую лихорадку (37,3–70,4%) [24]. У относительно небольшой доли пациентов имело место поражение ЦНС (2,8–13%) и сердечно-сосудистой системы (ССС; 2,8–19%) [17, 24]. Поражение ССС чаще всего было представлено перикардитом со значительным

количеством выпота [17]. Тест патергии был положительным у небольшой части пациентов (2,8–7,8%). Критериям ББ 1990 г. соответствовали 25,4–37,3% пациентов с НА20 [18, 24]. Практически у всех пациентов с НА20 отмечалось повышение острофазовых маркеров (скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка (СРБ)), что закономерно для АВЗ [17]. «Многочисленность» NFκB и его вовлеченность в регуляцию реакций приобретенного/антигенспецифического иммунитета, а также участие белка A20 в регуляции ряда сигнальных путей, включая систему интерферонов, определяет развитие в фенотипе пациентов с мутациями *TNFAIP3* явлений аутоиммунной патологии и иммунодефицита [15, 16, 24]. Доля пациентов, имевших аутоантитела (ААТ) или клиническую картину того или иного аутоиммунного заболевания, варьировала от 14 до 58,8% по данным разных когорт [17, 24]. В спектре ААТ встречались антинуклеарный фактор (АНФ), ААТ к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), к Sm-антигену, волчаночный антикоагулянт и ААТ к кардиолипинам [17]. У пациентов с мутациями указанного гена описано развитие аутоиммунного тиреоидита — наиболее частого варианта аутоиммунной патологии у данной категории больных [24]. Также имело место формирование картины СКВ, аутоиммунного гепатита, иммунной тромбоцитопенической пурпуры, псориазического артрита, дерматомиозита, сахарного диабета 1-го типа, Кавасаки-подобного поражения коронарных артерий и др. [24]. Клиническая картина указанных заболеваний могла сочетаться с признаками Бехчета-подобного синдрома или развиваться изолированно. Следует отметить высокую частоту инфекционной патологии у пациентов с мутациями *TNFAIP3*, что сближает это заболевание с первичными иммунодефицитами: у пациентов с НА20 наблюдалась значительная частота инфекций дыхательной системы и активной вирусной инфекции Эпштейна — Барр [17, 24]. Выявлены этнические особенности синдрома НА20: у пациентов из Восточной Азии по сравнению с представителями этносов из других регионов реже развивались «классические» проявления ББ — афтозный стоматит, афты гениталий и поражение кожи, включая узловатую эритему и сыпь по типу фолликулита, но чаще отмечалась рецидивирующая лихорадка [24]. Для терапии у данных пациентов наиболее часто использовались системные глюкокортикоиды (ГК) (37,3–45,9%), колхицин (24,3–35,3%), месалазин (3,9–16,2%) [18, 24]. В ряду генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) чаще всего с выраженным терапевтическим эффектом применялись ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт). У единичных больных использовались анти-В-клеточный препарат ритуксимаб, ингибитор ИЛ-6 (тоцилизумаб) и ингибиторы ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра, рилонцепт) [24]. Неплохой эффект продемонстрировали ингибиторы ИЛ-1 [24]. У небольшой группы пациентов использовались ингибиторы Янус-киназ (тофацитиниб, барицитиниб) [17, 24]. У единичных пациентов предпринимались попытки трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [24].

В России первое описание пациента с синдромом НА20 сделано сотрудниками Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева [26, 27]. В 2021 г. был представлен второй пациент с НА20 из России, наблюдавшийся нами [28].

Далее в статье представлены собственные наблюдения пациентов с синдромом НА20.

Пациент № 1: М.Д., мальчик 2013 года рождения, впервые поступил в детское отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в марте 2022 г. с жалобами на непрерывно рецидивирующие стоматиты с болезненными афтами, язвы перианальной области, появление афт на гениталиях, периодические подъемы температуры тела, периодические боли в голеностопных и коленных суставах, общую слабость.

Анамнез заболевания: болен с возраста 8 мес., когда стали отмечаться повторяющиеся немотивированные подъемы температуры до 40,0 °С продолжительностью от 2 до 5 дней. В возрасте 1,5 лет (в 2015 г.) впервые развился стоматит, который принял рецидивирующий характер; стали периодически отмечаться схваткообразные боли в животе без четкой локализации; с 2016 г. — рецидивирующие перианальные язвы, имел место эпизод появления афт на головке полового члена. С 2021 г. после перенесенного инфекционного мононуклеоза язвы во рту стали постоянными; стал отмечаться неустойчивый стул — кашицеобразный, 2–3 раза в день. В 2018 г. выявлялся ревматоидный фактор (РФ) 86,2 МЕ/мл (норма — до 15 МЕ/мл). Были исключены инфекционные заболевания, паразитозы. С 2020 г. — минимальная примесь крови в стуле. Содержание фекального кальпротектина в июле 2020 г. — в норме. Выявлялось значительное повышение уровня IgG — до 36 г/л (норма — 7–16 г/л), IgA — до 6,1 г/л (норма — 0,7–4,0 г/л), СРБ — до 22,1 мг/л (норма — до 5 мг/л). Выполнялось расширенное эндоскопическое исследование, включавшее эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) и колоноскопию с лестничной биопсией. При гистологическом исследовании биоптатов выявлено поражение слизистой оболочки ЖКТ. В фрагментах слизистой *желудка* отмечена фовеолярная гиперплазия с наличием кишечной метаплазии. Ровные ямки были выстланы покровно-ямочным эпителием, имели правильную форму и располагались регулярно на поверхности. Железы в собственной пластинке сохранены, однако в связи с выраженной воспалительно-клеточной инфильтрацией они были разобщены. Инфильтрат располагался во всех слоях собственной пластинки, имел диффузно-очаговый характер и состоял из лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических клеток и эозинофилов (рис. 2) Селективная окраска для выявления *Helicobacter pylori* не обнаружила инфицирование слизистой оболочки.

В патологический процесс также были вовлечены *двенадцатиперстная и тощая кишки*. Ворсины были пальцевидными, удлинёнными, местами с деформациями. На ограниченных участках энтероциты слущивались. В собственной пластинке выявлялись сохранённые железы, однако она была диффузно инфильтрирована лимфоцитами, гистиоцитами и плазматическими клетками с примесью эозинофилов. Отмечено повышенное количество межэпителиальных лимфоцитов. Это создавало впечатление атрофии железистого аппарата. Кроме того, имелись участки собственной пластинки и подслизистого слоя с массивной лимфоцитарной инфильтрацией, формирующей лимфоидные фолликулы со светлыми центрами размножения и выраженной митотической активностью

Слизистая оболочка *толстой кишки* была резко утолщена, отечна. Крипты покрыты цилиндрическим эпителием с большим количеством бокаловидных клеток и межэпителиальных лимфоцитов. В собственной пластинке

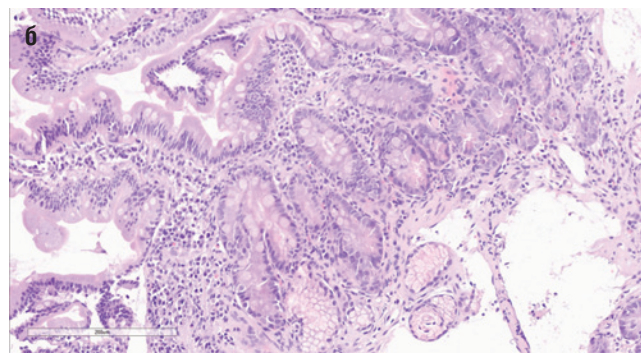
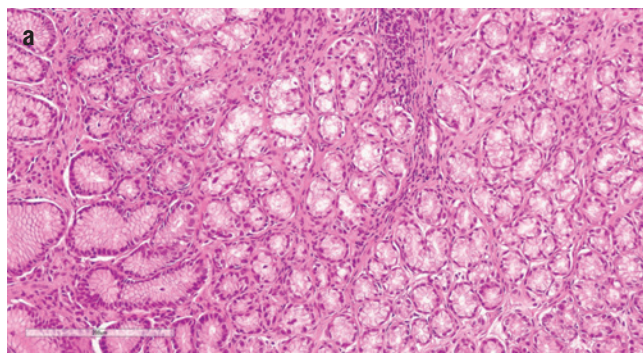


Рис. 2. Слизистая оболочка антрального отдела желудка: а – лимфогистиоцитарная инфильтрация; б – кишечная метаплазия, бокаловидные клетки в покровно-ямочном эпителии, формирование ворсинок. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 250$

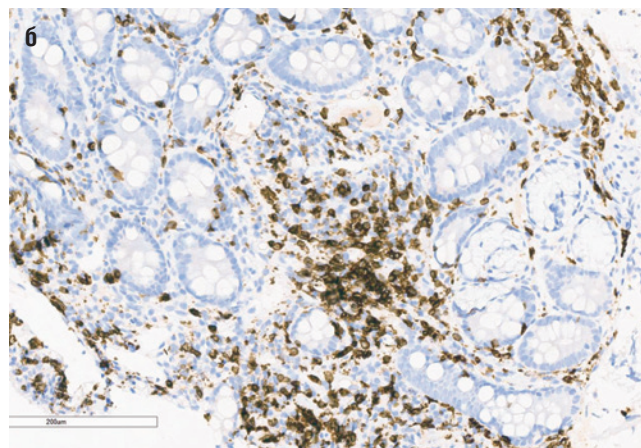
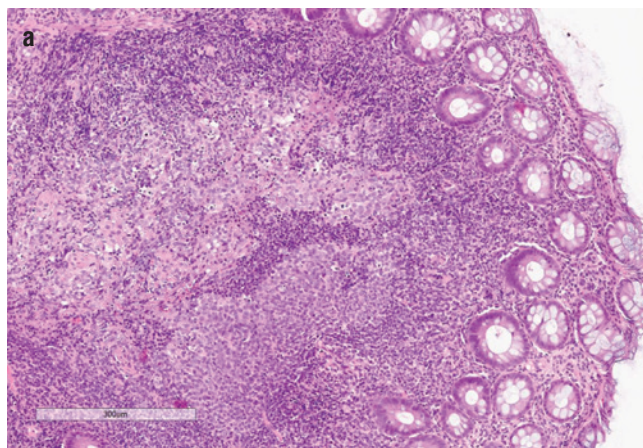


Рис. 3. Слизистая оболочка толстой кишки: а – гиперплазия лимфоидных фолликулов, светлые центры размножения, митотическая активность (окраска гематоксилин-эозином, увеличение 200); б – большое количество лимфоцитов CD3⁺ в очаговых инфильтратах (иммунопероксидазный метод, увеличение $\times 300$)

имел место массивный диффузно-очаговый лимфогистиоцитарный инфильтрат с примесью плазматических клеток и эозинофилов (рис. 3). Определялись гиперплазированные лимфоидные фолликулы со светлыми центрами размножения и выраженной митотической активностью (рис. 3а). Иммуногистохимическое исследование с использованием пероксидазного метода выявило большое количество CD3⁺-лимфоцитов в собственной пластинке кишечника (рис. 3б).

Морфологической особенностью случая является выраженная лимфофолликулярная гиперплазия лимфоидного аппарата слизистой оболочки на протяжении всего ЖКТ. Выявлено повышенное содержание межэпителиальных лимфоцитов как проявление остроты иммунного воспаления. Это подтверждается и обнаружением большого количества CD3⁺-лимфоцитов в очагах воспаления. Хотя для детского возраста тканевая эозинофилия рассматривается как вариант нормы, следует отметить, что в данном случае она сочетается как с абсолютной, так и с относительной эозинофилией в крови. Этот факт подлежит дальнейшему изучению.

С августа 2020 г. в течение 2 месяцев пациент принимал месалазин – без эффекта. В мае 2021 г. в течение суток отмечен эпизод болей в животе, сопровождавшийся диареей и гемоколитом. В мае 2021 г. обследован в отделении иммунологии федерального медицинского учреждения г. Москвы. В стационаре: эпизоды повышения СОЭ до 26 мм/ч, уровня СРБ – до 25,38 мг/л (норма – до 5 мг/л),

фекальный кальпротектин в норме, АНФ не обнаружен. При стационарном обследовании в гастроэнтерологическом отделении федерального медицинского центра в г. Москве в августе-сентябре 2021 г.: СОЭ – 13–18 мм/ч, СРБ – 4,09 мг/л (норма – до 5 мг/л), фекальный кальпротектин – 358 мкг/г (норма – до 50 мкг/г), антитела к протеиназе 3, миелопероксидазе и сахаромикетам не обнаружены. 27.08.2021 выполнена ЭГДС: дистальный эрозивный эзофагит (в т. ч. с округлой эрозией Z-линии); множественные плоские выбухания слизистой оболочки пищевода; антральный гастрит; дуоденит; выраженная лимфофолликулярная гиперплазия слизистой оболочки луковицы и постбульбарных отделов.

Колоноскопия: катаральный терминальный илеит с выраженной лимфофолликулярной гиперплазией; слабо-выраженный неактивный илеит; распространенный хронический неактивный колит. Диагноз болезни Крона исключен.

При молекулярно-генетическом исследовании по панели «Иммунология» в сентябре 2021 г. выявлена мутация p.Arg271Ter(p.R271*)/c.8111C>T в гене *TNFAIP3* в гетерозиготном состоянии – nonsense-мутация.

Впервые госпитализирован в детское отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в марте-апреле 2022 г. Во время пребывания в стационаре в тот период отмечались подъемы температуры до 38,3 °С, появление свежих сильно болезненных афт слизистой рта, из-за чего ребенок практически не мог есть, усиление явлений

хейлита. При обследовании в клиническом анализе крови отмечались относительный и абсолютный моноцитоз и эозинофилия. Биохимический анализ крови в норме. В иммунологическом анализе крови АНФ — 1/640, крапчатого и цитоплазматического свечения. Отмечена недостаточность витамина 25ОН-D3 — 23,36 нг/мл (норма — до 30 нг/мл). Данные лабораторного обследования представлены в таблице 1. При эхокардиографии (ЭхоКГ) патологические отклонения не выявлены. Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов: гепатомегалия (правая доля печени — 115 мм (норма — до 110 мм), левая — 60 мм (норма — до 50 мм)). Диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Перегибы желчного пузыря. Локальное расширение чашечно-лоханочной системы. УЗИ коленных суставов — без патологии. Консультация офтальмолога с биомикроскопией, консультация ЛОР-врача — без патологии. С учетом неэффективности проводившейся стандартной противовоспалительной терапии решением врачебной комиссии с одобрения локального этического комитета 01.04.2022 было инициировано лечение ингибитором ФНО- α адалимумабом в дозе 24 мг/м² (30 мг на введение) 1 раз в 2 недели.

К моменту второй госпитализации в ноябре 2022 г. (7 месяцев терапии адалимумабом) отмечена выраженная положительная динамика: рецидивы афтозного стоматита стали крайне редкими, возникают на фоне интеркуррентных заболеваний (острых респираторных вирусных инфекций), проявляются минимальным количеством (2–3) безболезненных афт, исчезли спонтанные эпизоды лихорадки, нормализовался стул. В июне 2022 г. однократно отмечено повышение уровня СРБ до 12,15 мг/л. Все остальное время все острофазовые маркеры стойко нормальны. Фекальный кальпротектин от 24.10.2022 — 79 мкг/г (норма — до 50 мкг/г). В стационаре клинические проявления заболевания отсутствовали, СОЭ — 18 мм/ч, СРБ — 1,5 мг/л.

Пациентка № 2: Е.М., 2004 года рождения, госпитализирована в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с жалобами на рецидивирующий стоматит, периодические боли в животе, ограничение подвижности в мелких суставах кистей, утреннюю скованность. Больна с 2017 г. (с возраста 12 лет), когда впервые заметили изменения мелких суставов кистей. В июле 2017 г. госпитализирована в ревматологическое отделение по месту жительства, поставлен диагноз: ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), полиартикулярный вариант; отмечалась высокая лабораторная активность: СРБ — 124 мг/л; нача-



Рис. 4. Фото кистей пациентки № 2

та терапия метотрексатом — 15 мг/нед., нестероидными противовоспалительными препаратами — курсами. Первая госпитализация в детское отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой — в июне 2019 г. В тот период выявлено полиартикулярное суставное поражение с вовлечением пястно-фаланговых, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов 2–4-х пальцев обеих кистей с выраженными деформациями и ограничением объема движений (рис. 4), правого тазобедренного и левого коленного суставов.

В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня общего белка до 88 г/л (норма — 66–87 г/л) с увеличением содержания фракций β 2-глобулинов до 19,7% (норма — 8,2–11,7%) и γ -глобулинов — до 20,56%. Данные лабораторного обследования приведены в таблице 1.

Таблица 1. Данные лабораторного обследования пациентов с моногенным семейным аутовоспалительным Бехчета-подобным синдромом

| Показатели | Пациент № 1 М.Д. | Пациентка № 2 Е.М. |
|--|------------------|--------------------|
| <i>Клинический анализ крови</i> | | |
| Гемоглобин, г/л | 130 | 123 |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 5,7 | 5,6 |
| Палочкоядерные нейтрофилы, % | 1 | 3 |
| Сегментоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ | 3,27 | 4,05 |
| Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$ | 0,32 | 0,04 |
| Базофилы, $\times 10^9/\text{л}$ | 0,04 | 0,01 |
| Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 1,41 | 0,88 |

| Показатели | Пациент № 1 М.Д. | Пациентка № 2 Е.М. |
|---|--|---|
| Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 0,66 | 0,59 |
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 276 | 263 |
| СОЭ (Вестергрен), мм/ч | 27 | 27 |
| Коагулограмма | | |
| АЧТВ, с (норма – 26,2–31,2 с) | 36,7 | 33 |
| Протромбин по Квику, % (норма – 70–130%) | 91,2 | 108,8 |
| МНО, ед. (норма – 0,83–1,17 ед.) | 1,06 | 0,95 |
| Фибриноген, г/л (норма – 1,8–4,0 г/л) | 3,05 | 4,28 |
| Тромбиновое время, с (норма – 14–17 с) | 16,8 | 17 |
| РФМК, $\times 10^{-2}$ г/л (норма – 0–4 $\times 10^{-2}$ г/л) | 7,5 | 8 |
| D-димер, мкг/л (норма – 1–200 мкг/л) | 111 | 71 |
| Волчаночный антикоагулянт (норма – 0,79–1,2) | – | 1,44 (слабоположительный) |
| Заключение | Гипокоагуляция. Повышение концентрации маркера активации | Гипокоагуляция. Небольшая гиперфибриногенемия. Повышение концентрации маркера активации |
| Иммунологический анализ крови | | |
| СРБ, мг/л (норма – 0–5 мг/л) | 2,2 | 3,2 |
| Ферритин, мкг/л (норма – 20–300 мкг/л) | 43 | 19 |
| РФ, МЕ/мл (норма – 0–15 МЕ/мл) | 8,4 | <11,2 |
| АЦЦП, Ед/мл (норма – 0–5 Ед/мл) | – | 9,5 |
| АНФ | 1/640 крапчатого и цитоплазматического свечения | 1/2560 гомогенного, крапчатого и цитоплазматического свечения |
| Анти-дсДНК, МЕ/мл (норма – 0–20 МЕ/мл) | 18,1 | 21 |
| АНЦА-скрининг (норма – 0–1) | 0,1 | – |
| Антитела к протеиназе-3, Ед/мл (норма – 0–5 Ед/мл) | 1,4 | 3,0 |
| Антитела к миелопероксидазе, Ед/мл (норма – 0–10 Ед/мл) | 2 | 2,1 |
| IgG, г/л (норма – 7–16 г/л) | 15,5 | 12,9 |
| IgM, г/л (норма – 0,4–2,3 г/л) | 1,15 | 1,64 |
| IgA, г/л (норма – 0,7–2,3 г/л) | 1,95 | 4,58 |

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

Диагноз трактовался как ЮРА, полиартикулярный вариант; учитывая рецидивирующий афтозный стоматит и афты гениталий, в круг дифференцируемых состояний сразу же включали ББ. В связи с высокоактивным симметричным полиартритом было принято решение о назначении ГИБП-ингибитора ко-стимуляции Т-клеток абатацепта из расчета 10 мг/кг на инфузию. Лечение было неэффективным: сохранялись вышеуказанные жалобы, отмечались эпизоды фебрильной лихорадки; по месту жительства выявлялась инфекция мочевыводящих путей, получала антибактериальное лечение. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии, в ноябре 2019 г. госпитализирована по месту жительства в ревматологическое отделение: выполнена колоноскопия с биопсией, обнаружены явления эрозивного энтерита умеренной активности и неактивного катарального колита. При ревизии данных анамнеза эволюции клинических симптомов

за 6 месяцев – с июня по декабрь 2019 г. (похудание, выпадение волос, рецидивирующий афтозный стоматит, хейлит, энантема), результатов обследования (впервые выявленные высокие титры АНФ, анти-дсДНК, лимфопения, анемия) диагноз был трактован как перекрестный синдром: ЮРА + СКВ с поражением слизистых, гематологическими и иммунологическими нарушениями. Было принято решение о модификации терапии путем назначения анти-В-клеточного препарата ритуксимаба 500 мг № 1 и ГК в низкой дозе (0,35 мг/кг/сут. в пересчете на преднизолон) – с отчетливым положительным эффектом и удовлетворительной переносимостью. В апреле 2021 г. выполнено молекулярно-генетическое исследование гена *TNFAIP3*: выявлена мутация в 4-м экзоне гена – делеция с.591_593del3 (p.Val198del) в гетерозиготном состоянии. Выявленный вариант не зарегистрирован в базах dbSNP, ClinVar, HGMD и gnomAD. Биоинформатический

анализ свидетельствовал о высокой патогенности варианта. К моменту последней госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой выполнено 6 введений ритуксимаба с интервалом 1 раз в 6 мес. Сопутствующая терапия: метотрексат 10 мг/нед. подкожно и ГК в дозе 0,2 мг/кг в пересчете на преднизолон (метилпреднизолон 6 мг/сут.). На фоне проводимого лечения к июлю 2022 г. отмечена отчетливая, но неполная положительная динамика, главным образом в виде уменьшения воспалительных изменений суставов. Сохранялись нечастые рецидивы афтозного стоматита и эпизоды болей в животе. В анализах крови от июля 2022 г. (последняя госпитализация): гемоглобин 120 г/л, лейкоциты $5,1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $291 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 11 мм/ч, СРБ 2,7 мг/л, ферритин 19 мкг/л, АНФ 1/1280 гомотипного, крапчатого и цитоплазматического свечения, РФ и АЦЦП не обнаружены. Поражение глаз отсутствовало в течение всего периода наблюдения, при ЭхоКГ значимые патологические изменения не обнаружены. УЗИ внутренних органов (март 2022 г.): диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Перегибы желчного пузыря. Локальное расширение чашечно-лоханочной системы. На рентгенограммах кистей и стоп — околосуставной остеопороз, единичные кистовидные просветления костной ткани, щели суставов не сужены, эрозий костей/суставных поверхностей, анкилозов нет. Деформации костей: переразгибание дистальных межфаланговых суставов 3-х пальцев кистей, укорочение 1-х плюневых костей, вальгусная девиация межфаланговых суставов 1-х пальцев стоп. По данным магнитно-резонансной томографии правой кисти, конфигурация межфаланговых суставов типична. Суставные щели не сужены. Суставные поверхности фаланговых костей имеют четкие ровные контуры. Внутрикостных и деструктивных изменений на данном уровне нет. Интенсивность магнитно-резонансного (МР) сигнала не изменена в режимах T1W и T2-STIR. В полости межфаланговых суставов свободной жидкости на момент исследования не обнаружено. Конфигурация пястно-фаланговых суставов типична. Суставные щели не сужены. Суставные поверхности головок пястных костей и оснований проксимальных межфаланговых костей имеют четкие ровные контуры. Внутрикостных и деструктивных изменений на данном уровне нет. Интенсивность МР-сигнала не изменена в режимах T1W и T2-STIR. В полости II и V пястно-фаланговых суставов присутствуют небольшие скопления свободной жидкости. Интенсивность МР-сигнала в режиме T2-STIR повышена перифокально от сухожилий сгибателей пальцев кисти на уровне запястья. Заключение: слабовыраженные синовиты II и V пястно-фаланговых суставов, теносиновиты сухожилий сгибателей пальцев кисти.

На рентгенограммах коленных суставов — небольшой околосуставной остеопороз, единичные кистовидные просветления костной ткани, эрозий, анкилозов нет, незначительные диспластические изменения. С учетом рецидивирования афтозного стоматита к терапевтическому комплексу в июле 2022 г. был добавлен колхицин 1 мг/сут.

Обсуждение

Синдром НА20 является разновидностью нового класса АВЗ — убиквитинопатий или релопатий. Его причиной служит мутация гена *TNFAIP3*, кодирующего белок A20 — основной негативный регулятор ядерного факто-

ра NFκB. NFκB является полифункциональной регулярной внутриклеточной молекулой, «аккумулирующей» различные провоспалительные стимулы при появлении факторов опасности для макроорганизма, прежде всего факторов микробной природы, и участвующей в регуляции системы как врожденного, так и приобретенного иммунитета, задействованного в регуляции системы интерферонов. Поэтому не удивительно, что фенотипы могут включать проявления, характерные как для АВЗ, так и для аутоиммунной патологии (образование ААТ) [29, 30]. Представленные в нашем описании пациенты, относящиеся к российскому этносу, наглядно демонстрируют это. Пациент № 1 имел клиническую картину, близкую к ББ, включавшую афты слизистой рта, гениталий, перианальной области распространенное воспалительное поражение ЖКТ с доминированием патологии кишечника. Морфологически поражение ЖКТ характеризовалось лимфогистиоцитарной и плазматочной инфильтрацией с примесью эозинофилов и гиперплазией лимфоидного аппарата слизистой оболочки на протяжении всего ЖКТ. При сравнении морфологической картины у ребенка с НА20 и взрослого пациента со спорадической ББ с тяжелым поражением кишечника, описанного в отечественной литературе, отмечается большая выраженность язвенно-некротических изменений и признаков васкулита, а также значительное количество сегментоядерных нейтрофилов в воспалительном инфильтрате у взрослого [31]. Важной особенностью наблюдения было раннее начало заболевания (в возрасте 8 месяцев) и наличие в клинической картине характерных для АВЗ повторяющихся эпизодов фебрильной лихорадки.

У пациентки № 2 присутствовали рецидивирующие афты слизистой рта и гениталий, имелось воспалительное поражение кишечника, но в клинической картине абсолютно доминировала клиника тяжелого полиартрита с деформациями. Имел место цитопенический синдром.

У пациента, наблюдавшегося в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтишева, наряду с рецидивирующим стоматитом и афтами гениталий, сопровождавшихся рецидивирующей лихорадкой, имелась генерализованная лимфаденопатия, послужившая причиной интенсивного онкопоиска. Симптоматика со стороны ЖКТ присутствовала, но не доминировала в клинической картине; судить о вовлеченности кишечника в процесс не представляется возможным, поскольку не исследовался фекальный кальпротектин, колоноскопия с биопсией не проводилась [27].

У всех вышеописанных российских пациентов клиническая картина включала симптоматику со стороны ЖКТ, у 2 из них она была документирована эндоскопически и патоморфологически. С учетом литературных данных воспалительное поражение кишечника может считаться маркерным проявлением синдрома НА20. Оно встречается и при спорадической ББ с различной частотой, достигая максимума у пациентов-жителей Дальнего Востока (Япония, Корея) — 30%. В России частота поражения ЖКТ при спорадической ББ составляет 25% [31, 32]. При синдроме НА20 она может достигать 44–56% [24, 25], что делает этот синдром маркерным для данной нозологии. Эти данные дают основание для поиска пациентов с синдромом НА20 среди больных детского возраста с воспалительными заболеваниями кишечника, особенно с ранним началом.

Таблица 2. Основные проявления моногенного семейного аутовоспалительного Бехчето-подобного синдрома у российских пациентов

| Проявления | Больной № 1 ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой | Больной № 2 ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой | Больной № 3 НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева [28] |
|----------------------------------|--|--|---|
| Возраст начала | 8 месяцев | 12 лет | 1,5 года |
| Лихорадка | + | — | + |
| Рецидивирующий афтозный стоматит | + | + | + |
| Афты гениталий | + | + | + |
| Артрит/артралгии | + | + | — |
| Лимфаденопатия | — | — | + |
| Поражение верхних отделов ЖКТ | + | ? | + |
| Поражение кишечника | + | + | ? |
| Поражение глаз (увеит) | — | — | — |
| Гепатомегалия | + | — | + |
| Спленомегалия | — | — | + |
| Аутоиммунный тиреоидит | — | — | + |
| Повышение острофазовых маркеров | + | + | — |
| Наличие аутоантител | + | + | + |
| Тип мутации | p.Arg271Ter(p.R271*)/c.8111C>T | p.Val198del/ c.591_593del3 | p.Trp142Tre |

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Обращает на себя внимание, что ни у одного из пациентов, наблюдавшихся в России, в патологический процесс не вовлекались глаза, поражение которых характерно для спорадической ББ и часто определяет ее прогноз.

У всех трех пациентов с синдромом НА20 из России имелись маркеры аутоиммунитета: различного типа ААТ – АНФ в титре от 1/160 до 1/2560, анти-дсДНК, антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. У пациентки № 2, имевшей в клинической картине также цитопению, диагноз до выявления мутации в гене *TNFAIP3* рассматривался как сочетание ЮРА с СКВ; у пациента № 1 в клинической картине присутствовал аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Все это хорошо согласуется с данными литературы о фенотипе у пациентов с синдромом НА20, имевших в клинической картине черты аутоиммунных заболеваний, включая СКВ и АИТ [29, 30]. Эти наблюдения еще раз ставят вопрос о взаимоотношении аутовоспалительной и аутоиммунной патологии, особенно при «неклассических» вариантах АВЗ (интерферопатии, убиквитинопатии/релопатии), где задействованы механизмы, принимающие участие в регуляции как естественного, так и приобретенного иммунитета и в ряде случаев служащие мостом между этими двумя частями иммунной системы.

При рассмотрении имевшихся у российских пациентов вариантов мутаций необходимо отметить, что все больные были гетерозиготами, у двух из них имели место нон-сенс-мутации, т. е. мутации с образованием стоп-кодона, а у одной пациентки – делеция фрагмента гена. Подобные мутации приводят к формированию нефункциональной белковой молекулы, что и объясняет, наряду с наличием у них в генотипе нормальной копии гена, падение эффективности белка А20 на 50% и, как следствие, формирование фенотипических проявлений. Интересно, что ни у одного из наблюдавшихся в РФ пациентов семейный анамнез по заболеванию с Бехчето-подобными

проявлениями и воспалительным заболеванием кишечника не былотягощен. Клинические проявления синдрома НА20 суммированы в таблице 2.

Стандартных протоколов терапии для данной нозологии не существует. В выборе стратегий лечения приходится полагаться на знание элементов патогенеза заболевания. У российских пациентов хороший эффект при поражении кишечника удалось получить на фоне применения ингибитора ФНО- α адалимумаба, а у пациентки с доминированием в клинической картине тяжелого полиартрита и аутоиммунных нарушений – комбинации анти-В-клеточного препарата ритуксимаба, метотрексата и ГК, и еще в одном случае – комбинации циклоспорина А и ГК. Применение препаратов аминокислоты (месалазина) и ингибитора ко-стимуляции Т-клеток абатацепта значимого влияния на течение заболевания не оказало.

Таким образом, из указанных наблюдений можно сделать следующие выводы:

1. Моногенный семейный аутовоспалительный Бехчето-подобный синдром, или синдром гаплонедостаточности А20, может встречаться у пациентов в России, относящихся к русскому этносу.

2. Заболевание начинается в детском возрасте, возможен дебют на первом году жизни.

3. Клиническая картина представлена комбинацией периодической лихорадки, афтозного процесса слизистых рта и гениталий, воспалительным поражением кишечника различной степени выраженности.

4. Возможно наличие в клинической картине проявлений аутоиммунного процесса, включая аутоантитела, прежде всего антинуклеарный фактор.

5. Представляется интересным исследование мутаций гена *TNFAIP3* у пациентов с ранним дебютом болезни Бехчета, особенно в возрасте до 10 лет, и с наличием повторных семейных случаев болезни Бехчета.

Исследование проводилось в рамках фундаментальной научной темы 1021051302580-4 РК 122040400034-6 «Выявление клинических фенотипов и прогнозирование вариантов течения аутоиммунных и аутовоспалительных ревматических заболеваний детского возраста» в лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI в. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил 4):5-18. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuzmina NN. Development of the doctrine of auto-inflammatory diseases in the XXI century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl 4):5-18 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-5-18
2. Vaster SJ, Kuis W, Grom A. Systemic JIA. New developments in understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Clin Rheumatol*. 2009;23:655-664. doi: 10.1016/j.berh.2009.09.003
3. Efthimiou P, Nandini Moorthy L, Mavragani CP, Skokos D, Fautrel B. Adult onset Still's disease and autoinflammation. *Intern J Inflamm*. 2012;Article ID 964751. doi: 10.1155/2012/964751
4. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, Truckenbrodt H, Guggenheim MA, Lovell DJ, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1987;66:57-68. doi: 10.3109/03009748709102523
5. Volpi S, Picco P, Caorsi R, Candotti F, Gattorno M. Type I interferonopathies in pediatric rheumatology. *Pediatr Rheum*. 2016;14:35. doi: 10.1186/s12969-016-0094-4
6. Lo MS. Insights gained from the study of pediatric systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2018;9:1278. doi: 10.3389/fimmu.2018.01
7. Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ, Давыдова ГА. Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):553-563. [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG, Davydova GA. Behcet's disease: Clinical manifestations, current principles of diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):553-563 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-553-563
8. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:1445-1458.
9. Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета: этнос и семейная агрегация. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):244-246. [Alekberova ZS. Behcet's disease: Ethnos and familial aggregation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):244-246 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-244-246
10. Алекберова ЗС, Измаилова ФИ, Гусева ИА, Денисов ЛН, Глухова СИ, Попкова ТВ. HLA-B5/51 генотип: связь с клиническими проявлениями болезни Бехчета. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):367-370. [Alekberova ZS, Izmailova FI, Guseva IA, Denisov LN, Glukhova SI, Popkova TV. HLA-B5/51 genotype: An association with the clinical manifestations of Behcet's disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):367-370 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-367-370
11. Meguro A, Mizuki N, Gul A, Kitaichi N, Ohno S Behcet's syndrome according to classical and population genetics. In: *Behcet's Syndrome. From Pathogenesis to Treatment*. Springer;2014:25-37.
12. Алекберова ЗС, Крылов МЮ, Гусева ИА, Насонов ЕЛ. Антиген HLA-A26(10) не ассоциирован с болезнью Бехчета в смешанной мультиэтнической выборке больных. *Медицинская генетика*. 2012;11(6):35-38. [Alekberova ZS, Krylov MYu, Guseva IA. Nasonov EL. HLA-A26(10) antigen do not associated with Behcet's disease in multiethnic group of Russian patients. *Medical Genetics*. 2012;11(6):35-38 (In Russ.)].
13. Gül A, Inanç M, Ocal L, Aral O, Konıçe M. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:622-625. doi: 10.1136/ard.59.8.622
14. Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, Stoffels M, Park YH, Zhang Y, et al. Loss-of-function mutations in *TNFAIP3* leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet*. 2016;48(1):67-73. doi: 10.1038/ng.3459
15. Aksentjevich I, Zhou Q. NF- κ B pathway in autoinflammatory diseases: Dysregulation of protein modifications by ubiquitin defines a new category of autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2017;8:399. doi: 10.3389/fimmu.2017.00399
16. Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. Genetic relationships between A20/TNFAIP3, chronic inflammation and autoimmune disease. *Biochem Soc Trans*. 2011;39:1086-1091. doi: 10.1042/BST0391086
17. Aeschlimann FA, Batu ED, Canna SW, Go E, Gül A, Hoffmann P, et al. A20 haploinsufficiency (HA20): Clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF- κ B-mediated autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):728-735. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212403
18. Gans MD, Wang H, Moura NS, Aksentjevich I, Rubinstein A. A20 haploinsufficiency presenting with a combined immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2020;40:1041-1044. doi: 10.1007/s10875-020-00823-5
19. Steiner A, Harapas CR, Masters SL, Davidson S. An update on autoinflammatory diseases: Relopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:39. doi: 10.1007/s11926-018-0749-x
20. Rood JE, Behrens EM. Inherited Autoinflammatory syndromes. *Ann Rev Pathol*. 2022;17:227-249. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-030121-041528
21. Zhou Q, Yu X, Demirkaya E, Deutch N, Stone D, Tsai WL, et al. Biallelic hypomorphic mutations in a linear deubiquitinase define otulipenia, an early-onset autoinflammatory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(36):10127-10132. doi: 10.1073/pnas.1612594113
22. Damgaard RB, Walker JA, Marco-Casanova P, Morgan NV, Titheradge HL, Elliott PR, et al. The deubiquitinase OTULIN is an essential negative regulator of inflammation and autoimmunity. *Cell*. 2016;166(5):1215-1230.e20. doi: 10.1016/j.cell.2016.07.019
23. Yildiz M, Haslak F, Adrovic A, Sahin S, Koker O, Barut K, et al. Pediatric Behcet's disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:627192. doi: 10.3389/fmed.2021.627192
24. Kadowaki T, Kadowaki S, Ohnishi H A20 haploinsufficiency in East Asia. *Front Immunol*. 2021;12:780689. doi: 10.3389/fimmu.2021.780689
25. Yu M-P, Xu X-S, Zhou Q, Deutch N, Lu M-P. Haploinsufficiency of A20 (HA20): Updates on the genetics, phenotype, pathogenesis and treatment. *World J Pediatr*. 2020;16:575-584. doi: 10.1007/s12519-019-00288-6
26. Потрохова ЕА, Балева ЛС, Якушева ЕН, Сафонова МП. Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром у ребенка, постоянно проживающего на территории, загрязненной радионуклидами. *Российский вестник перинатологии*

- и педиатрии. 2018;63(4):218. [Potrokhova EA, Baleva LS, Yakusheva EN, Safonova MP. Behcet-like familial autoinflammatory syndrome in a child permanently residing in an area contaminated with radionuclides. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(4):218. (In Russ.)].
27. Потрохова ЕА, Балева ЛС, Сипягина АЕ, Якушева ЕН, Сафонова МН. Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(2):110-115. [Potrokhova EA, Baleva LS, Sipyagina AE, Yakusheva EN, Safonova MP. Behcet-like familial autoinflammatory syndrome. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(2):110-115 (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-110-115
 28. Matkava V, Salugina S, Nikishina I, Shapovalenko A, Fedorov E, Kolkhidova Z. A case report of haploinsufficiency of A20 in a Russian patient with Behcet-like disease in pediatric rheumatologist practice. *Pediatric Rheumatology*. 2021;19(Suppl 1):73-74. doi: 10.1186/s12969-021-00632-z
 29. Berteau F, Rouviere B, Delluc A, Nau A, Le Berre R, Sarabay G, et al. Autosomic dominant familial Behcet disease and haploinsufficiency A20: A review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2018;17(8):809-815. doi: 10.1016/j.autrev.2018.02.012
 30. Li GM, Liu HM, Guan WZ, Xu H, Wu BB, Sun L. Expanding the spectrum of A20 haploinsufficiency in two Chinese families: Cases report. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):124. doi: 10.1186/s12881-019-0856-1
 31. Голоева РГ, Алекберова ЗС, Лисицына ТА, Степанова ЕА, Орлова ЛП. Поражение кишечника при болезни Бехчета. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):111-119. [Goloeva RG, Alekberova ZS, Lisitsyna TA, Stepanova EA, Orlova LP. Intestinal manifestations of Behcet's disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):111-119 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000247
 32. Кузьмина НН, Федоров ЕС, Салугина СО, Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета у детей (российский опыт). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):312-318. [Kuzmina NN, Fedorov ES, Salugina SO, Alekberova ZS. Behcet's disease in children: Russian experience. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):312-318 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-312-318

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

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

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

Шаповаленко А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1648-7848>

Раденска-Лоповок С.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4669-260X>

Маткава В.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3815-0608>

Арефьева А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4156-5062>