

Проблема недифференцированных аутовоспалительных заболеваний

Е.Л. Насонов¹, М.Ф. Бекетова¹, С.О. Салугина¹, Е.С. Федоров¹, Е.Ю. Захарова², А.М. Лиля^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова» 115478, Российская Федерация, Москва, ул. Москворечье, 1
³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Research Centre for Medical Genetics 115478, Russian Federation, Moscow, Moskvorechye str., 1
³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

Контакты: Бекетова Мария Федоровна, beketova_maria@rambler.ru
Contacts: Mariia Beketova, beketova_maria@rambler.ru

Поступила 10.01.2026
Принята 22.01.2026

Несмотря на прогресс в изучении аутовоспалительных заболеваний (АВЗ), проблемы их диагностики во многом не решены, что связано с чрезвычайной гетерогенностью клинических проявлений и трудностями интерпретации результатов молекулярно-генетических исследований. Значительную группу пациентов относят к недавно выделенным недифференцированным АВЗ (ндАВЗ) или синдрому недифференцированной возвратной лихорадки (SURF, syndrome of undefined recurrent fevers), для которых характерны наличие клинических признаков моногенного АВЗ и отрицательный результат молекулярно-генетического тестирования или невозможность установления определенного диагноза АВЗ на основании выявленного генетического варианта. В последние годы проблема ндАВЗ рассматривается в рамках концепции генетически транзитного/переходного заболевания. Предполагается, что ндАВЗ с генетическими вариантами неопределенного значения следует выделять в особый фенотип. Необходимо дальнейшее изучение этой проблемы с целью выявления клинически значимых биомаркеров и поиска терапевтических мишеней.

Ключевые слова: моногенные аутовоспалительные заболевания, недифференцированные аутовоспалительные заболевания, SURF, молекулярно-генетическое тестирование

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Бекетова МФ, Салугина СО, Федоров ЕС, Захарова ЕЮ, Лиля АМ.

Проблема недифференцированных аутовоспалительных заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(1):5–11.

THE PROBLEMS OF UNDIFFERENTIATED AUTOINFLAMMATORY DISEASES

Evgeny L. Nasonov¹, Mariia F. Beketova¹, Svetlana O. Salugina¹, Evgeny S. Fedorov¹, Ekaterina Yu. Zakharova², Aleksander M. Lila^{1,3}

Despite the progress of molecular genetic testing, the diagnostic issues of monogenic autoinflammatory diseases (AIDs) remain largely unresolved. It's associated with a heterogeneous clinical picture and problems in interpreting the results of molecular genetic testing. A significant group of patients are classified as recently identified undifferentiated AIDs, which characterized by the presence of clinical signs of monogenic AIDs and negative or inconclusive result of molecular genetic testing. In recent years, the problem of undifferentiated AIDs or SURF (syndrome of undefined recurrent fevers) has been considered within the framework of the concept of genetically transitional disease. It was discussed that undifferentiated AIDs with genetic variants of uncertain significance should be distinguished into a special subtype. Further study of such cohorts is needed to identify significant biomarkers and find therapeutic targets.

Key words: monogenic autoinflammatory diseases, undifferentiated autoinflammatory diseases, SURF, molecular genetic testing

For citation: Nasonov EL, Beketova MF, Salugina SO, Fedorov ES, Zakharova EYu, Lila AM. The problems of undifferentiated autoinflammatory diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(1):5–11 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2026-5-11

Термин «аутовоспаление» был предложен в 1999 г. М. McDermott и D. Kastner для обозначения патологического процесса, связанного с генетически детерминированной (или индуцированной) активацией врожденного иммунитета и ведущего к развитию стерильного воспаления [1], что составляет основу аутовоспалительных заболеваний (АВЗ) [2]. АВЗ отличаются от аутоиммунных заболеваний отсутствием (или минимальной выраженностью) активации приобретенного иммунитета [3]. С момента открытия в 1997 г. гена *MEFV* (MEditerranean FeVer), ассоциирующегося с развитием семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ), благодаря быстрому совершенствованию методов молекулярно-генетической диагностики спектр АВЗ неуклонно расширяется. Развитие многих АВЗ связано с мутацией одного гена; в других случаях АВЗ имеют полигенную природу, и на спектр их фенотипических проявлений

оказывают влияние факторы внешней среды. В настоящее время при АВЗ идентифицировано более 50 «менделевских драйверов» и более 40 «перекрещивающихся» клинических фенотипических проявлений, ассоциирующихся с многообразными генетическими ассоциациями и иммунологическими нарушениями. На основании ведущих патогенетических механизмов и молекулярно-генетических дефектов моногенные АВЗ (мАВЗ) подразделяются на несколько основных групп: инфламмосоматии; интерферонопатии типа I; NF-κB-патии; соматические; неклассифицированные (uncategorized) в других рубриках [2, 4, 5].

Несмотря на прогресс в изучении АВЗ, проблемы их диагностики во многом не решены, что связано с чрезвычайной гетерогенностью клинических проявлений и трудностями интерпретации результатов молекулярно-генетических исследований. Обращает на себя

внимание увеличение разрыва между достижениями молекулярной генетики, связанными с совершенствованием методов молекулярно-генетического анализа и их внедрением в клиническую практику. Во многом это связано с проблемами диагностической эффективности секвенирования «таргетных» панелей генов с использованием технологии секвенирования нового поколения (NGS, next generation sequencing) для подтверждения диагноза АВЗ, которая остается невысокой, и положительные результаты выявляются у 7–58% пациентов с предполагаемым диагнозом мАВЗ [6–8], а по данным метаанализа, средняя частота выявления патогенного или вероятно патогенного варианта генов составляет около 20% [9]. Таким образом, значительное число пациентов с предполагаемым диагнозом мАВЗ после проведения секвенирования «таргетных» панелей генов, полноэкзомного секвенирования или секвенирования ДНК всего генома остаются с неопределенным диагнозом.

За последние годы неуклонно растет интерес к проблеме так называемых недифференцированных АВЗ (ндАВЗ). В 2016 г. S.R. Harrison и соавт. [10] впервые предложили термин «недифференцированное АВЗ» для определения патологии, при которой, несмотря на наличие клинических признаков АВЗ, молекулярно-генетическое тестирование дает отрицательный результат, или же выявленные мутации не позволяют установить определенный диагноз. Кроме того, для подтверждения аутовоспалительной природы этой патологии впервые *ex juvantibus* были применены препараты колхицин [11] и анакинра [12], ингибирующие активность «провоспалительного» цитокина интерлейкин (ИЛ) 1, которому придается фундаментальное значение в развитии аутовоспаления [13, 14]. Напомним, что *ex juvantibus* определяется как метод диагностики, при котором диагноз уточняется или ставится на основании реакции организма на назначенное лечение. Наряду с ндАВЗ для определения этой группы заболеваний используют термины «неклассифицированные» (unclassified), «неопределенные» (undefined) АВЗ [15] и заболевания с «аутовоспалением неизвестной природы» (autoinflammation of unknown origin) [16]. Нередко у этой категории пациентов наблюдается неполный фенотип известного мАВЗ или перекрывающиеся признаки нескольких мАВЗ. Для характеристики подгруппы пациентов ндАВЗ с рецидивирующими лихорадками используют термин «синдром недифферен-

цированной возвратной лихорадки» (SURF, syndrome of undefined recurrent fevers) [17]. Для описания этого клинически гетерогенного подтипа АВЗ были разработаны критерии SURF (табл. 1). Определяющим фактором является отсутствие у пациентов определенного известного генетического варианта, однако следует подчеркнуть, что у 20–46% пациентов с SURF выявляют варианты неопределенного значения (VUS, variant of uncertain significance) [9, 18].

Предполагается, что заболевание может быть классифицировано как ндАВЗ при наличии следующих критериев: а) клинические признаки системного воспаления; б) несоответствие критериям определенных полигенных АВЗ; в) отрицательный или неубедительный результат молекулярно-генетического тестирования с использованием NGS; г) исключение других заболеваний [15]. В недавно опубликованном систематическом обзоре на основании анализа 23 исследований был представлен спектр клинических проявлений при ндАВЗ (табл. 2).

По данным регистра Eurofever, среди 159 пациентов с ндАВЗ, прошедших молекулярно-генетическое тестирование, в 15 (9%) случаях были обнаружены вероятные патогенные генетические варианты или VUS (7 – *MEFV*, 4 – *TNFRSF1A*, по 2 – *NLRP3* и *MVK*, 1 – *NOD2*), не позволяющие, однако, установить диагноз мАВЗ [19]. При этом наиболее частыми симптомами были слизисто-кожные проявления (68%), артралгии (60%), абдоминальная боль (48%) и миалгии (46%). Отмечено, что пациенты с перикардитом ($n=11$) дебютировали в более старшем возрасте (33,8 года) с меньшим количеством эпизодов в год (3,0 эпизода в год) по сравнению с остальными пациентами. Наличие интеллектуально-мнестических нарушений ($n=8$) ассоциировалось с дебютом в более молодом возрасте (2,2 года) и частоотягощенным семейным анамнезом (28,6%).

При анализе данных трех регистров (JIR-cohort, Eurofever и AID-net), включивших 561 пациента с SURF и 929 пациентов с PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis), 67% пациентов с PFAPA и 77% пациентов с SURF удовлетворяли соответствующим критериям [20]. М. Macraeg и соавт. [18] при сравнении групп пациентов с SURF и PFAPA отметили, что сыпь и артралгии чаще выявлялись у пациентов с SURF (43% против 0%, $p=0,0001$; 50% против 5%, $p=0,0001$ соответственно). S. Palmeri и соавт. [21] на основании кластерного анализа 101 пациента с SURF выделили три группы пациентов. Первая группа характеризовалась преимущественно ЖКТ (желудочно-кишечный тракт) симптомами (боль в животе у всех пациентов); вторая группа – поражением опорно-двигательного аппарата; третья группа – афтозным стоматитом с минимальным поражением ЖКТ. Терапия колхицином была наиболее эффективна в 3-й группе (у 91% пациентов наблюдался «полный» ответ на терапию), а у пациентов 2-й группы отмечен худший эффект на фоне лечения этим препаратом.

Важное значение может иметь поиск клинических предикторов положительных результатов генетического тестирования. Так, F. Demir и соавт. [22] представили результаты таргетного секвенирования у 64 пациентов с предполагаемым мАВЗ, из которых только в 15 случаях этот диагноз был верифицирован. При сравнении клинико-лабораторной характеристики пациентов с мАВЗ и ндАВЗ, у первых статистически значимо чаще наблюдались диарея

Таблица 1. Предварительные критерии SURF [9]

Обязательные признаки
<ul style="list-style-type: none"> • Рецидивирующая лихорадка с повышением лабораторных маркеров воспаления • Несоответствие критериям PFAPA • Неубедительные результаты NGS и/или секвенирования по Сэнгеру
Дополнительные признаки
<ul style="list-style-type: none"> • Ежемесячные атаки • Атаки длительностью 3–5 дней • Усталость/недомогание • Артралгии/миалгии • Абдоминалгии • Поражение глаз (периорбитальный отек и/или патология роговицы) • Стойкий ответ на колхицин или ингибиторы ИЛ-1

Примечание: PFAPA – Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis; NGS – секвенирование нового поколения (next generation sequencing); ИЛ-1 – интерлейкин 1

Таблица 2. Характеристика пациентов с недифференцированными аутовоспалительными заболеваниями [15]

Характеристика	Число исследований	Обобщенная частота, %	Гетерогенность, % (p)
Клиническая характеристика			
Лихорадка	18	99 (95–100)	82,5 (p<0,0001)
Головная боль	14	26 (18–34)	76,6 (p<0,0001)
Снижение слуха	5	1 (1–3)	41,5 (p=0,1445)
Кожные высыпания	14	37 (28–47)	75,6 (p<0,0001)
Генитальные язвы	3	0 (0–1)	0 (p=0,3968)
Афтозный стоматит	17	32 (26–38)	63,2 (p=0,0002)
Конъюнктивит	6	10 (4–18)	88,6 (p<0,0001)
Периорбитальная эритема	5	5 (2–9)	73,3 (p=0,0048)
Фарингит	9	30 (22–39)	73,6 (p=0,0002)
Тонзиллит	5	31 (15–50)	84,2 (p<0,0001)
Боль в грудной клетке	13	11 (9–13)	40,5 (p=0,0638)
Перикардит	7	5 (0–13)	84,9 (p<0,0001)
Плеврит	7	5 (2–10)	72,9 (p=0,0011)
Диарея	13	26 (14–41)	87,4 (p<0,0001)
Рвота	11	22 (12–34)	87,1 (p<0,0001)
Абдоминалгии	19	50 (39–62)	87,6 (p<0,0001)
Артралгии	20	49 (42–56)	72,2 (p<0,0001)
Артрит	15	14 (7–23)	81,1 (p<0,0001)
Миалгии	18	41 (29–54)	93,6 (p<0,0001)
Лимфаденопатия	14	24 (15–35)	92,6 (p<0,0001)
Гепатомегалия	4	0 (0–18)	63,1 (p=0,0432)
Спленомегалия	8	9 (1–21)	86,7 (p<0,0001)
Усталость	4	46 (26–64)	82,6 (p=0,0006)
Ответ на лечение			
Нестероидные противовоспалительные препараты	5	78 (44–99)	96,5 (p<0,0001)
Колхицин	22	66 (53–78)	86,7 (p<0,0001)
Преднизолон	16	70 (53–85)	90,2 (p<0,0001)
Ингибиторы ИЛ-1	10	70 (48–90)	89,3 (p<0,0001)
Тонзилэктомия или аденоидэктомия	9	20 (0–56)	91,3 (p<0,0001)

Примечание: ИЛ-1 – интерлейкин 1

(p=0,007) и хороший клинический эффект на фоне терапии колхицином (p=0,002).

Проблема АВЗ в целом и ндАВЗ в частности обсуждается не только в рамках педиатрии, но и у пациентов взрослого возраста [23, 24]. К наиболее частым формам АВЗ, которые могут дебютировать во взрослом возрасте, относятся ССЛ, синдромы TRAPS (tumor necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome) и CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome), болезнь Стилла, синдром Шнитцлер, синдром SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis), синдром PFAPA и синдром VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic). Следует отметить, что в целом у взрослых по сравнению с детьми чаще наблюдаются менее тяжелые проявления АВЗ, меньшее число долгосрочных осложнений и более высокая частота вариантов неопределенного значения [25].

При анализе данных 61 пациента с ндАВЗ со средним возрастом начала заболевания 26 лет (16–37 лет; у 72% – дебют во взрослом возрасте) [26] частота отягощенного семейного анамнеза (18% пациентов) была сопоставима с данными групп пациентов детского возраста [21]. Наиболее частыми симптомами были со стороны ЖКТ (70%), суставно-скелетные (61%) и неврологические (52%). Отмечено, что у пациентов с дебютом в детском возрасте

по сравнению с пациентами, у которых заболевание дебютировало во взрослом возрасте, значительно чаще отмечались поражение кожи (71% против 39%; p=0,025), нарушение зрения (24% против 5%; p=0,046) и боли в грудной клетке (24% против 5%; p=0,046). Отдельно была проанализирована группа пациентов с ндАВЗ с выявленными генетическими вариантами (39% от общего числа пациентов), в которой по сравнению с пациентами без выявленных генетических вариантов чаще наблюдались кожная сыпь (64% против 36%; p=0,032), узловатая эритема (36% против 8%; p=0,01), легочные проявления (48% против 22%; p=0,035) и отоларингологические симптомы (64% против 33%; p=0,018) [26].

В другой ретроспективный анализ вошли 134 пациента с ндАВЗ со средним возрастом начала заболевания 28,7 года (у 67,2% – дебют во взрослом возрасте); в 53,7% случаев были обнаружены гетерозиготные варианты (доброкачественные, вероятно доброкачественные или VUS) [25]. В зависимости от преобладающего фенотипа пациенты были разделены на четыре группы: преимущественно лихорадка (13,4%); абдоминальная/торакальная боль (6,7%); перикардит (13,4%); полиорганная симптоматика (33,6%). Примечательно, что у 20,9% пациентов в сыворотке были обнаружены антинуклеарные

антитела, однако это не было связано с какими-то определенными «аутоиммунными» клиническими проявлениями. При сравнительном анализе распределения клинических симптомов с данными других исследований наиболее частыми клиническими проявлениями были лихорадка (87,3% против 87,3–100%), далее, по убывающей частоте – артралгии (48,5% против 40–60,4%), артрит (11,9% против 7–45,5%), миалгии (35,8% против 24–65,2%), лимфаденопатия (38,1% против 32–41,2%), кожные высыпания (25,4% против 7,5–46%), афтозный стоматит (28,4% против 27,3–32,3%), боли в животе (26,1% против 18,2–62%), головная боль (25,4% против 4,5–39,8%), боль в грудной клетке/плеврит (18,7% против 7,5–18,2%), перикардит (18,7% против 4–18,2%). Такое разнообразие и неравномерность клинических проявлений подчеркивают важность уточнения механизмов, составляющих основу патогенеза различных вариантов ндАВЗ и поиск биомаркеров, позволяющих дифференцировать эти состояния.

Проведена серия исследований, посвященных изучению динамики цитокинов у пациентов с ндАВЗ/SURF. Так, I. Луи и соавт. [27] у пациентов с синдромами SURF и PFAPA провели сравнение экспрессии генов цитокинов в биоптате миндалин и их концентрации в периферической крови. Экспрессия генов ИЛ-1 β и ИЛ-1RN была значительно повышена в миндалинах при SURF по сравнению с PFAPA; экспрессия ИЛ-1 α , ИЛ-18, интерферона (ИФН) β и фактора некроза опухоли (ФНО) α была схожей в сравниваемых группах. При этом в периферической крови уровни ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-1RN, ИФН- β и ФНО- α между группами не различались. Интересно, что проведение у 15 пациентов с SURF тонзилэктомии, применяющейся для лечения синдрома PFAPA, привело к полному разрешению симптомов в течение 2 месяцев после операции (средняя продолжительность наблюдения составила 70 мес.) при отсутствии рецидива за весь период наблюдения, хотя по данным других исследований тонзилэктомия была не столь эффективна [21]. В другом исследовании провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с SURF и PFAPA получены сходные результаты. У пациентов с SURF наблюдалась тенденция к более выраженному увеличению уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ-23, ИЛ-17A и ИФН- γ , однако статистически значимых различий с PFAPA не отмечено [18].

Клинические исследования, посвященные возможностям фармакотерапии у пациентов с ндАВЗ/SURF, в основном связаны с применением колхицина и ингибиторов ИЛ-1. По данным систематического обзора, лечение колхицином было эффективным у 66% пациентов (53–78%) [15], а эффективность глюкокортикоидов (ГК) варьировала от 53% до 85% (табл. 2). Ингибиторы ИЛ-1, как правило, назначаемые при неэффективности или непереносимости колхицина и ГК, индуцировали развитие ремиссии у 70% пациентов (48–90%). По данным S. Palmeri и соавт. [21], «полный» ответ на колхицин наблюдался у 61% пациентов, «частичный» ответ – у 31%, отсутствие ответа – у 8%. При этом наличие болей в животе ($p=0,021$) увеличивало частоту ремиссии при применении колхицина [28]. Напротив, эффективность базисных противовоспалительных препаратов была существенно ниже («полный» ответ у 30% пациентов) [26]. S. Garg и соавт. [29] отметили «хороший» ответ на терапию анакинрой у 72% пациентов с ндАВЗ, при этом у 36% пациентов была достигнута полная клиническая и серологическая ремиссия в течение

3 месяцев. По данным российского исследования, «полный» ответ на терапию канакинумабом (моноклональные антитела к ИЛ-1 β) наблюдался у 84% пациентов [30].

В последние годы пациентов ндАВЗ с генетическими вариантами, не позволяющими установить определенный диагноз, предлагают рассматривать в рамках новой концепции генетически транзиторных/переходных заболеваний (GTD, genetically transitional disease), при которых генетические мутации необходимы, но недостаточны для возникновения патологии [31, 32]. В этом ключе предложено рассматривать заболевания «серой зоны», которые находятся за пределами типичных моногенных или полигенных заболеваний, что подчеркивает влияние генетической предрасположенности на их развитие и течение. Полагают, что адаптация концепции GTD может повлиять на персонализацию лечения пациентов и в целом на прогресс научных и клинических исследований, акцентирующая внимание на индивидуальную вариабельность эффективности терапии [31].

Q. Yao и соавт. [33] рассматривают четыре сценария GTD, один из которых включает заболевания, связанные с вариантами генов, ответственных за развитие мАВЗ, с низкой или умеренной пенетрантностью. Например, обсуждается патогенность варианта E148Q с низкой пенетрантностью гена *MEFV* в связи с неоднозначными результатами исследований гомозиготных и компаунд-гетерозиготных генотипов [34, 35]. К этому сценарию относят и варианты p.Q705K/p.Q703K при CAPS и p.R121Q (p.R92Q) при TRAPS [32]. Так, при анализе клинических проявлений, ассоциирующихся с генетическим вариантом p.R121Q (p.R92Q), отмечено некоторое сходство с SURF. При этом у пациентов в группе p.R121Q в сравнении с синдромом TRAPS был старше возраст дебюта, реже встречались мигрирующая сыпь, абдоминалгии и развитие АА-амилоидоза [36]. В отечественной литературе описаны случаи с вариантом p.R121Q с тяжелым течением и резистентностью к терапии [37].

В рамках концепции GTD стоит упомянуть ген *NOD2* (nucleotide-binding oligomerization domain 2), высокопенетрантные варианты которого ассоциируются с развитием синдрома Блау, проявляющегося триадой симптомов (гранулематозный артрит, дерматит и увеит). Кроме того, низкопенетрантные варианты гена *NOD2* связаны с развитием синдрома Yao [38], характеризующегося периодическими эпизодами лихорадки, дерматитом, артритом, отеками и симптомами со стороны ЖКТ (боли в животе, диарея). Низкопенетрантные варианты гена *NOD2* с потерей функции (loss-of-function) выявляются при болезни Крона, что отличает их от мутаций, характерных для синдрома Блау [39, 40]. По некоторым данным, наличие варианта *NOD2* ассоциировалось с повышением риска развития болезни Крона у лиц европейского происхождения [41], ухудшением прогноза в отношении развития осложнений болезни и резистентностью к лечению колхицином и ингибиторами ФНО- α [42, 43]. Помимо этого, концепция GTD может охватывать пациентов с дигенными или олигогенными вариантами низкой пенетрантности разных генов [40].

Важное направление исследований в рамках проблемы ндАВЗ также связано с изучением природы идиопатического рецидивирующего перикардита (ИРП), неблагоприятный прогноз при котором связан с риском тампонады сердца и констриктивного перикардита [44]. Развитие ИРП

отмечено при всех мАВЗ [45]. Например, ИРП как ведущее проявление выявляется у 13,4% пациентов с ндАВЗ и синдромом PFAPA [25]. А.М. Pisacreta и соавт. [46] описали системный воспалительный субтип перикардита, который можно рассматривать как своеобразный «органоспецифический» вариант АВЗ. При изучении генетической предрасположенности с использованием технологии NGS, включающей изучение мутаций генов *MEFV*, *MVK* (mevalonate kinase), *NLRP3* (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3), *TNFRSF1A* (TNF receptor superfamily member 1A), выявлена редкая делеция *MEFV* [47], которая ассоциируется с увеличением концентрации воспалительных маркеров. По данным других исследований, развитие ИРП ассоциируется с генетическими вариантами *TNFRSF1A* [48], *IL1B* (rs12992780) и *IL1RN* (rs7575402) [49].

Представляет интерес изучение болезни Стилла [50], которая среди иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) относится к числу наиболее частых причин лихорадки неясного генеза [51]. Описаны несколько связанных с АВЗ фенотипических вариантов (или фенокопий) болезни Стилла, включая перекресты с болезнью Крона, синдромом VEXAS, синдромами Шницлер и Sweet, нейтрофильным уртикарным дерматозом [52] и ндАВЗ [16]. Наконец, имеются данные о существовании «перекрещивающихся» клинических и генетических признаков между болезнью Бехчета, при которой спектр клинических проявлений напоминает АВЗ [53], и ССЛ (ассоциация с *MEFV*) [54], а также рецидивирующим афтозным стоматитом и синдромом PFAPA [55].

Таким образом, диагностика ндАВЗ представляет существенные сложности, связанные с гетерогенной клинической картиной и нередко трудностями в интерпретации результатов молекулярно-генетических исследований. Изучение проблем молекулярно-генетического тестирования и иммунопатологии ндАВЗ представляет большой интерес с точки зрения поиска новых биомаркеров и терапевтических «мишеней» аутовоспалительной патологии.

Можно полагать, что ндАВЗ следует выделять в особый подтип аутовоспалительной патологии, при котором в дополнение к характеристике спектра клинических проявлений и молекулярно-генетическому тестированию, терапия (ex juvantibus) ингибиторами ИЛ-1, ингибиторами других цитокинов (ИЛ-18, ИФН- γ) или «таргетными» препаратами (например, ингибиторами Янус-киназ) [56, 57] клинически оправдана и позволит достигнуть прогресса в диагностике и совершенствовании подходов к фармакотерапии как компоненту терапистики ИВРЗ [3].

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциально-го конфликта интересов, требующего раскрытия, в данной статье.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

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

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Насонов Е.Л., Бекетова М.Ф.

Интерпретация результатов: Салугина С.О., Федоров Е.С., Захарова Е.Ю.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Насонов Е.Л., Бекетова М.Ф.

Критический обзор и редактирование: Насонов Е.Л., Бекетова М.Ф., Салугина С.О., Захарова Е.Ю.

Общее руководство: Лула А.М.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, 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;97(1):133-144. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80721-7
- An J, Marwaha A, Laxer RM. Autoinflammatory diseases: A review. *J Rheumatol*. 2024;51(9):848-861. doi: 10.3899/jrheum.2023-1209
- Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):397-420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397-420 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
- Poli C, Aksentjevich I, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immun*. 2025;1(1):e20250003. doi: 10.70962/jhi.20250003
- Zhang J, Lee PY, Aksentjevich I, Zhou Q. How to build a fire: The genetics of autoinflammatory diseases. *Annu Rev Genet*. 2023;57:245-274. doi: 10.1146/annurev-genet-030123-084224
- Lepri F, Pisaneschi E, Minervino D, Messia V, Pardeo M, de Benedetti F, et al. OP0008 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
- Boursier G, Rittore C, Georgin-Lavialle S, Belot A, Galeotti C, Hachulla E, 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;8(10):1729. doi: 10.3390/jcm8101729
- Le Goueff A, Smits G, Delaunoy M, Vandernoot I, Vandergheynst F. Genetic testing in autoinflammatory diseases – past, current and future perspectives. *Eur J Intern Med*. 2022;106:71-79. doi: 10.1016/j.ejim.2022.08.020
- Papa R, Penco F, Volpi S, Sutera D, Caorsi R, Gattorno M. Syndrome of undifferentiated recurrent fever (SURF): An Emerging Group of Autoinflammatory Recurrent Fevers. *J Clin Med*. 2021;10(9):1963. doi: 10.3390/jcm10091963
- Harrison SR, McGonagle D, Nizam S, Jarrett S, van der Hilst J, McDermott MF, et al. Anakinra as a diagnostic challenge and treatment option for systemic autoinflammatory disorders of undefined etiology. *JCI Insight*. 2016;1(6):e86336. doi: 10.1172/jci.insight.86336
- Насонов ЕЛ, Драпкина ОМ. Колхицин: репозиционирование «античного» лекарства в XXI веке. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):445-464. [Nasonov EL, Drapkina OM. Colchicine: Repositioning an “ancient” medicine in the 21st century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science*

- and *Practice*. 2024;62(5):445-464 (In Russ.]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-445-464
12. Насонов ЕЛ, Самсонов МЮ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):280-298. [Nasonov EL, Samsonov MYu. The role of interleukin 1 in the development of human diseases: Focus on Anakinra (IL-1 receptor antagonist). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):280-298 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-280-298
 13. Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина-1 в развитии заболеваний человека: перспективы фармакотерапии. Обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):999-1005. [Nasonov EL. Role of interleukin-1 in human diseases: Pharmacotherapy prospects: A review. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(8):999-1005 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.08.201781
 14. Broderick L, Hoffman HM. IL-1 and autoinflammatory disease: Biology, pathogenesis and therapeutic targeting. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):448-463. doi: 10.1038/s41584-022-00797-1
 15. Peng SM, Yu ZX, Song HM. Undifferentiated autoinflammatory diseases: A systematic review. *World J Pediatr*. 2025 Dec 5. doi: 10.1007/s12519-025-01000-7
 16. Veiga R, de Vuyst L, Neumann J, Bücken L, Prezzemolo T, Willemssen M, et al. Adult patients with autoinflammation of unknown origin partially phenocopy the immune presentation of Still's disease. *bioRxiv*. 2024;11(27):625689. doi: 10.1101/2024.11.27.625689
 17. Broderick L, Hoffman HM. Pediatric recurrent fever and autoinflammation from the perspective of an allergist/immunologist. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(5):960-966.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.019
 18. Macaraeg M, Baker E, Handorf E, Matt M, Baker EK, Brunner H, et al. Clinical, immunologic, and genetic characteristics in patients with syndrome of undifferentiated recurrent fevers. *Arthritis Rheumatol*. 2025;77(5):596-605. doi: 10.1002/art.43065
 19. Ter Haar NM, Eijkelboom C, Cantarini L, Papa R, Brogan PA, Kone-Paut I, 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;78(10):1405-1411. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214472
 20. Vyzhga Y, Wittkowski H, Hentgen V, Georgin-Lavialle S, Theodoropoulou A, Fuehner S, et al.; AID-Net JIRcohortEurofever/PRINTO. Unravelling the clinical heterogeneity of undefined recurrent fever over time in the European registries on Autoinflammation. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2024;22(1):55. doi: 10.1186/s12969-024-00987-z
 21. Palmeri S, Ponzano M, Recchi G, Conti C, La Bella S, Sutera D, et al. Predictive factors for therapeutic response and cluster analysis in syndrome of undifferentiated recurrent fever (SURF). *RMD Open*. 2025;11(3):e005874. doi: 10.1136/rmdopen-2025-005874
 22. Demir F, Doğan ÖA, Demirkol YK, Tekkuş KE, Canbek S, Karadağ ŞG, et al. Genetic panel screening in patients with clinically unclassified systemic autoinflammatory diseases. *Clin Rheumatol*. 2020;39(12):3733-3745. doi: 10.1007/s10067-020-05108-1
 23. Betrains A, Staels F, Schrijvers R, Meyts I, Humblet-Baron S, De Langhe E, et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102774. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102774
 24. Rodolfi S, Nasone I, Folci M, Selmi C, Brunetta E. Autoinflammatory manifestations in adult patients. *Clin Exp Immunol*. 2022;210(3):295-308. doi: 10.1093/cei/uxac098
 25. Gómez-Caverzaschi V, Yagüe J, Espinosa G, Mayordomo-Bofill I, Bedón-Galarza R, Araújo O, et al. Disease phenotypes in adult patients with suspected undifferentiated autoinflammatory diseases and PFAPA syndrome: Clinical and therapeutic implications. *Autoimmun Rev*. 2024;23(7-8):103520. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103520
 26. Miao J, Wu D, Shen M. Undifferentiated autoinflammatory disease in adults: A prospective study in 61 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2025;20(1):165. doi: 10.1186/s13023-025-03685-5
 27. Luu I, Nation J, Page N, Carvalho D, Magit A, Jiang W, et al. Undifferentiated recurrent fevers in pediatrics are clinically distinct from PFAPA syndrome but retain an IL-1 signature. *Clin Immunol*. 2021;226:108697. doi: 10.1016/j.clim.2021.108697
 28. Güngörer V, Ünal D, Çakan M, Ayduran S, Gül Ü, Zora HK, et al. Syndrome of undifferentiated recurrent fever (SURF): A multicenter real-world experience from Türkiye. *Clin Rheumatol*. 2025;44(11):4601-4614. doi: 10.1007/s10067-025-07682-8
 29. Garg S, Wynne K, Omoyinmi E, Eleftheriou D, Brogan P. Efficacy and safety of anakinra for undifferentiated autoinflammatory diseases in children: A retrospective case review. *Rheumatol Adv Pract*. 2019;3(1):rkz004. doi: 10.1093/rap/rkz004
 30. Alexeeva E, Shingarova M, Dvoryakovskaya T, Lomakina O, Fetisova A, Isaeva K, et al. Safety and efficacy of canakinumab treatment for undifferentiated autoinflammatory diseases: The data of a retrospective cohort two-centered study. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1257045
 31. Yao Q, Gorevic P, Shen B, Gibson G. Genetically transitional disease: A new concept in genomic medicine. *Trends Genet*. 2023;39(2):98-108. doi: 10.1016/j.tig.2022.11.002
 32. Niewold TB, Aksentijevich I, Gorevic PD, Gibson G, Yao Q. Genetically transitional disease: Conceptual understanding and applicability to rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(5):301-310. doi: 10.1038/s41584-024-01086-9
 33. Yao Q, Gorevic PD, Gibson G. Genetically transitional disease and the road to personalized medicine. *Genes (Basel)*. 2025;16(4):401. doi: 10.3390/genes16040401
 34. Arici ZS, Romano M, Piskin D, Guzel F, Sahin S, Berard RA, et al. Evaluation of E148Q and concomitant AA amyloidosis in patients with familial mediterranean fever. *J Clin Med*. 2021;10(16):3511. doi: 10.3390/jcm10163511
 35. Kirnaz B, Gezgin Y, Berdeli A. *MEFV* gene allele frequency and genotype distribution in 3230 patients' analyses by next generation sequencing methods. *Gene*. 2022;827:146447. doi: 10.1016/j.gene.2022.146447
 36. Gerritsma AM, Sutera D, Cantarini L, Cattalini M, Lachmann HJ, Minden K, et al.; for Eurofever/Eurotraps projects and Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). TNFRSF1A-pR92Q variant identifies a subset of patients more similar to systemic undifferentiated recurrent fever than TNF receptor-associated periodic syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(10):1998-2007. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/am4phc
 37. Федоров ЕС, Салугина СО, Захарова ЕЮ, Каменец ЕА, Герасименко АН. Низкопенетрантная мутация R92Q (p.Arg-121Gln) гена *TNFRSF1A*: значение и варианты фенотипов. Успешный опыт применения ингибитора интерлейкина 1 канакинумаба у пациентки – носительницы мутации R92Q с тяжелым фенотипом TRAPS. *Современная ревматология*. 2020;14(3):102-110. [Fedorov ES, Salugina SO, Zakharova EY, Kamenets EA, Gerasimenko AN. Low-penetrance R92Q (p.Arg121Gln) mutation in the *TNFRSF1A* gene: The significance and variants of phenotypes. Successful experience with the interleukin-1 inhibitor canakinumab in a female patient, who is a carrier of R92Q mutation with a severe TRAPS phenotype. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):102-110 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-102-110
 38. Nomani H, Wu S, Saif A, Hwang F, Metzger J, Navetta-Modrov B, et al. Comprehensive clinical phenotype, genotype and therapy in Yao syndrome. *Front Immunol*. 2024;15:1458118. doi: 10.3389/fimmu.2024.1458118
 39. Maekawa S, Ohto U, Shibata T, Miyake K, Shimizu T. Crystal structure of NOD2 and its implications in human disease. *Nat Commun*. 2016;7:11813. doi: 10.1038/ncomms11813
 40. Nomani H, Deng Z, Navetta-Modrov B, Yang J, Yun M, Aronidis O, et al. Implications of combined NOD2 and other gene mutations in autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1265404. doi: 10.3389/fimmu.2023.1265404
 41. Horowitz JE, Warner N, Staples J, Crowley E, Gosalia N, Murchie R, et al. Mutation spectrum of *NOD2* reveals recessive inherit-

- ance as a main driver of Early Onset Crohn's Disease. *Sci Rep*. 2021;11(1):5595. doi: 10.1038/s41598-021-84938-8
42. Adler J, Rangwala SC, Dwamena BA, Higgins PD. The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):699-712. doi: 10.1038/ajg.2011.19
 43. Karamanakis A, Vougiouka O, Sapountzi E, Venetsanopoulou AI, Tektonidou MG, Germeis AE, et al. The expanding clinical spectrum of autoinflammatory diseases with NOD2 variants: A case series and literature review. *Front Immunol*. 2024;15:1342668. doi: 10.3389/fimmu.2024.1342668
 44. Мячикова ВЮ, Маслянский АЛ, Моисеева ОМ. Идиопатический рецидивирующий перикардит – новое орфанное аутово-спалительное заболевание? Ретроспективный анализ случаев идиопатического рецидивирующего перикардита и план рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования для оценки терапевтической эффективности и безопасности блокатора ИЛ-1 (RPH-104). *Кардиология*. 2021;61(1):72-77. [Myachikova VYu, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM. Idiopathic recurrent pericarditis – a new orphan autoinflammatory disease? A retrospective analysis of cases of idiopathic recurrent pericarditis and a design of a double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of RPH-104 treatment in patients with idiopathic recurrent pericarditis. *Kardiologiya*. 2021;61(1):72-77 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2021.1.n1475
 45. Насонов ЕЛ, Сукмарова ЗН, Попкова ТВ, Белов БС. Проблемы иммунопатологии и перспективы фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита: применение ингибитора интерлейкина 1 (Анакинра). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):47-61. [Nasonov EL, Sukmarova ZN, Popkova TV, Belov BS. Problems of immunopathology and prospects for pharmacotherapy of idiopathic recurrent pericarditis: Using an interleukin 1 inhibitor (Anakinra). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):47-61 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-47-61
 46. Pisacreta AM, Mascolo R, Nivuori M, Dominioni CC, Gabiati C, et al. Acute pericarditis with pleuropulmonary involvement, fever and elevated C-reactive protein: A systemic autoinflammatory disease? A cohort study. *Eur J Intern Med*. 2023;113:45-48. doi: 10.1016/j.ejim.2023.03.034
 47. Peet CJ, Rowczenio D, Omoyinmi E, Papadopoulou C, Maralo BRR, Wood MR, et al. Pericarditis and autoinflammation: A clinical and genetic analysis of patients with idiopathic recurrent pericarditis and monogenic autoinflammatory diseases at a National Referral Center. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(11):e024931. doi: 10.1161/JAHA.121.024931
 48. Cantarini L, Lucherini OM, Brucato A, Barone L, Cumetti D, Iaconi F, et al. Clues to detect tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) among patients with idiopathic recurrent acute pericarditis: Results of a multicentre study. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(7):525-531. doi: 10.1007/s00392-012-0422-8
 49. Thorolfsson RB, Jonsdottir AB, Sveinbjornsson G, Aegisdottir HM, Oddsson A, Stefansson OA, et al.; Danish Blood Donor Study Genomic Consortium. Variants at the interleukin 1 gene locus and pericarditis. *JAMA Cardiol*. 2024;9(2):165-172. doi: 10.1001/jamacardio.2023.4820
 50. Насонов ЕЛ, Файст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):645-665. [Nasonov EL, Feist E. Adult Still's disease: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):645-665 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-643-663
 51. Wright WF, Auwaerter PG. Fever and fever of unknown origin: Review, recent advances, and lingering dogma. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(5):ofaa132. doi: 10.1093/ofid/ofaa132
 52. Mitrovic S, Fautrel B. Clinical phenotypes of adult-onset Still's disease: New insights from pathophysiology and literature findings. *J Clin Med*. 2021;10(12):2633. doi: 10.3390/jcm10122633
 53. Gül A. Pathogenesis of Behçet's disease: Autoinflammatory features and beyond. *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):413-418. doi: 10.1007/s00281-015-0502-8
 54. Seyahi E, Ugurlu S, Amikishiyev S, Gul A. Behçet disease, familial Mediterranean fever and MEFV variations: More than just an association. *Clin Immunol*. 2023;251:109630. doi: 10.1016/j.clim.2023.109630
 55. Manthiram K, Preite S, Dedeoglu F, Demir S, Ozen S, Edwards KM, et al. Common genetic susceptibility loci link PFAPA syndrome, Behçet's disease, and recurrent aphthous stomatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(25):14405-14411. doi: 10.1073/pnas.2002051117
 56. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
 57. Boyadzhieva Z, Ruffer N, Burmester G, Pankow A, Krusche M. Effectiveness and safety of JAK inhibitors in autoinflammatory diseases: A systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:930071. doi: 10.3389/fmed.2022.930071

Насонов ЕЛ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

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

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

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

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

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