

Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром

Е.А. Потрохова, Л.С. Балева, А.Е. Сипягина, Е.Н. Якушева, М.П. Сафонова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Behcet-like familial autoinflammatory syndrome

Е.А. Potrokhova, L.S. Baleva, A.E. Sipyagina, E.N. Yakusheva, M.P. Safonova

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром – редкое аутовоспалительное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, в основе которого лежат гетерозиготные мутации в гене *TNFAIP3*. Синдром проявляется рецидивирующими лихорадкой, эрозивно-язвенными повреждениями слизистых оболочек полости рта и половых органов. В мировой литературе описано несколько пациентов с данным заболеванием. Представленный в статье клинический случай демонстрирует новый смешанный фенотип патологии в виде сочетания симптомов, напоминающих болезнь Бехчета и аутоиммунный лимфопролиферативный синдром. Это наблюдение позволяет обогатить наши знания о генетической природе Бехчета-подобного семейного аутовоспалительного синдрома и указывает на необходимость более активно использовать молекулярно-генетические методы исследования для дифференциальной диагностики данных заболеваний.

Ключевые слова: дети, редкое (орфанное) заболевание, релопатия, Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром, ген *TNFAIP3*, обзор, клинический случай.

Для цитирования: Потрохова Е.А., Балева Л.С., Сипягина А.Е., Якушева Е.Н., Сафонова М.П. Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром: клинический случай и обзор литературы. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 110–115. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-110-115

Behcet-like familial autoinflammatory syndrome is a rare autoinflammatory disease with an autosomal dominant mode of inheritance, which is based on heterozygous mutations in the *TNFAIP3* gene. It is characterized by recurrent fever, recurrent oral-genital ulcers. Currently, only few patients with this disease are described in the world literature. The clinical case presented in the article demonstrates a new mixed phenotype of pathology in the form of a combination of symptoms resembling Behcet's disease and autoimmune lymphoproliferative syndrome. It allows us to enrich our knowledge about the genetic nature of autoinflammatory familial Behcet-like syndrome, and indicates the need to more active use of molecular genetic research methods in the differential diagnosis of these diseases.

Key words: children, rare (orphan) disease, relopathy, autoinflammatory familial Behcet-like syndrome, gen *TNFAIP3*, review, clinical case.

For citation: Potrokhova E.A., Baleva L.S., Yakusheva E.N., Safonova M.P., Sipyagina A.E. Autoinflammatory syndrome familial Behcet-like: a clinical case and review of literature. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(2): 110–115 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-110-115

Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром (БПСАС, англ.: autoinflammatory syndrome familial Behcet-like, OMIM 616744) – это аутовоспалительное заболевание с аутосомно-доми-

нантным типом наследования, проявляющееся рецидивирующими лихорадкой и эрозивно-язвенными повреждениями слизистых оболочек полости рта и половых органов. Заболевание входит в группу аутовоспалительных синдромов. Термин «аутовоспаление» был предложен D. Kastner и O'Shea в конце прошлого века [1]. Это относительно новая группа заболеваний, которая привлекла к себе внимание ученых и врачей в середине XX века и интерес к которой неуклонно нарастает в последние десятилетия. Прогресс в изучении аутовоспалительных синдромов обусловлен прорывным развитием молекулярно-генетических методов исследования, давшим возможность расшифровать генетическую природу многих аутовоспалительных синдромов. В основе этих заболеваний лежат мутации генов, участвующих в активации и поддержании воспаления в системе врожденного иммунитета, преимущественно в моноцитах и макрофагах [2, 3].

Глубокое изучение механизмов развития аутовоспалительных синдромов позволило в последние годы выделить отдельную группу – так называемые релопатии (relopathy), в основе которых лежит неадекватная активация транскрипционного ядер-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Потрохова Елена Александровна – д.м.н., проф., зав. педиатрическим отделением, вед. науч. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9836-6841

e-mail: potrokhova@pedklin.ru

Балева Лариса Степановна – д.м.н., проф., рук. научного отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9914-0123

Сипягина Алла Евгеньевна – д.м.н., гл. науч. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7728-7984

Якушева Елена Николаевна – врач-педиатр педиатрического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-2528-6247

Сафонова Манушак Петросовна – к.м.н., врач-педиатр педиатрического отделения, вед. науч. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9779-9899

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

ного фактора NF-κB, приводящая к усиленной выработке провоспалительных цитокинов [4, 5]. Термин «релопатия» произошел от названия домена гомологии Rel, имеющегося у всех представителей семейства NF-κB, который обеспечивает образование белковых димеров, связывание NF-κB с ДНК и реализацию провоспалительных эффектов.

Как известно, NF-κB играет ключевую роль в регуляции различных иммунных реакций и обнаруживается в клетках почти всех типов; его активация может проходить по двум путям: каноническому и неканоническому. Неканонический путь запускает биологические процессы, участвующие в органогенезе лимфоцитов, и регулирует выживание В-лимфоцитов после активации их лигандами из суперсемейства TNF (tumor necrosis factor), например CD40L. Канонический путь индуцируется связыванием провоспалительных цитокинов (таких, как TNF и IL-1β или патоген-ассоциированных молекулярных структур – PAMP) с соответствующими рецепторами и регулирует процессы иммунного ответа, воспаления, пролиферации клеток и подавление апоптоза [6–8].

Примером релопатии с активацией NF-κB по классическому пути служит Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром (синоним синдром гаплонедостаточности A20). Заболевание вызывается гетерозиготной мутацией в гене *TNFAIP3* (TNF-Alpha Induced Protein 3), локализованном на длинном плече хромосомы 6 (6q23.3). Ген *TNFAIP3* состоит из 7 экзонов, кодирует белок A20, который является молекулярным «тормозом» канонического пути активации NF-κB [9, 10].

Протеин A20 содержит N-концевой OTU-домен и 7 ZF-доменов на C-конце с убиквитинлигазной активностью [11]. Модификация убиквитина в сигнальных молекулах NEMO/IKKγ, TRAF6 и RIPK1 приводит к их инактивации, ингибированию сигнального пути и снижению продукции медиаторов воспаления: IL-1β, TNF, IL-6, IL-18 и IL-17 [9, 12–14]. При мутации в гене *TNFAIP3* снижается выработка A20 и «растормаживается» классический сигнальный путь наряду с активацией транскрипционного ядерного фактора и выработкой провоспалительных цитокинов.

По данным литературы, мутации в гене *TNFAIP3* ассоциированы не только с развитием Бехчета-подобного семейного аутовоспалительного синдрома, но и с другими заболеваниями. В частности, генетические исследования продемонстрировали связь однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) *TNFAIP3* в соматических клетках с рядом аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка [15–17], ревматоидный артрит [16], болезнь Крона [18, 19], а также лимфомами [20, 21].

Заболевание относится к редким (орфанным), несколько лет назад было включено в базу OMIM на основании опубликованных Q. Zhou и соавт.

(2016 г.) данных [22] о 14 пациентах (12 женщин и 2 мужчин) из 6 неродственных семей (европейские канадцы, европейские американцы, голландцы и турки), имеющих мутации в гене *TNFAIP3* и раннюю манифестацию клинических симптомов, аналогичных болезни Бехчета. Примечательно, что 5 из этих пациентов были выявлены в результате генетического исследования когорты из 150 пациентов с диагностированной болезнью Бехчета, и еще 1 пациент – в аналогичной выборке взрослых пациентов турецкого и японского происхождения (по 384 человека соответственно). В 2017 г. M. Takagi и соавт. [23] описали клинический случай 7-месячного мальчика с симптомами, соответствующими диагностическим критериям аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома. Мальчик был носителем гетерозиготной мутации c.1245_1248del (NM_001270507) в гене *TNFAIP3* (p.Gln415fs*) со сдвигом рамки считывания. Таким образом, в настоящее время в мировой литературе представлены два фенотипа синдрома: первый – напоминающий болезнь Бехчета, второй – подобный аутоиммунному лимфопролиферативному синдрому со значительным преобладанием в количественном соотношении первого варианта. Вместе с тем окончательные выводы делать преждевременно в силу малого числа представленных клинических случаев.

Манифестация клинических симптомов начинается в раннем возрасте и в большинстве случаев напоминает болезнь Бехчета (табл. 1) [22]. Клинические симптомы 7-месячного ребенка, описанного M. Takagi и соавт. [23], соответствовали аутоиммунному лимфопролиферативному синдрому и включали лихорадку, двустороннюю шейную лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, транзиторный синдром цитолиза (активность аланинаминотрансферазы в 1,5 раза, аспартатаминотрансферазы – в 2,5 раза выше нормы), экзантему, тромбоцитопению, гипергаммаглобулинемию, высокие уровни IgG, IgM, IgA, наличие аутоантител к двух- и одноцепочечной ДНК, антинуклеарных антител, увеличение концентрации маркеров воспаления (С-реактивного белка, ферритина, IL-10, IL-18, sFasL).

С учетом клинической симптоматики, схожей с болезнью Бехчета, аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом, ведущая роль в диагностическом поиске и дифференциальной диагностике принадлежит генетическим методам исследования.

В настоящее время в литературе описано 7 гетерозиготных мутаций в гене *TNFAIP3*, ассоциированных с развитием Бехчета-подобного семейного аутовоспалительного синдрома, среди которых три (p.Leu227*, p.Phe224Ser fs*4, p.Pro268Leu fs*19) располагаются в 5-м экзоне, 2 (p.Arg271*, p.Tyr306) – в 6-м экзоне, кодирующим домен OTU-белка, и две (p.Thr604Arg fs*93, p.Gln415fs*) – в 7-м экзоне, кодирующем домен ZnF4. Обе обнаруженные мутации в 7-м экзоне имели статус *de novo* [22, 23]. В приведенном нами клиниче-

ском случае у пациента выявлена ранее неописанная гетерозиготная мутация в 3-м экзоне гена *TNFAIP3* (chr6:138196112G>A), приводящая к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в 142 кодоне (p.Trp142Ter, NM_001270507.1).

Клинический случай. Мальчик А., 9 лет, поступил в педиатрическое отделение Института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева в 2016 г. с жалобами на рецидивирующий язвенный стоматит, лихорадку, увеличение лимфатических узлов, головные боли, потливость, утомляемость, слабость, боли в животе.

Постоянное место жительства семьи — регион с уровнем загрязнения почвы по цезию-137 — 1665 кБк/м² (зона с правом на отселение). На момент аварии на Чернобыльской АЭС матери ребенка было 5 лет, отцу — 15 лет.

Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза в I триместре и обострения хронического пиелонефрита во II триместре, срочных физиологических родов; масса при рождении 3600 г, длина 52 см, оценка по шкале Апгар 8/10 баллов. На грудном вскармливании до 15 мес. В возрасте 10 мес перенес правостороннюю сегментарную пневмонию.

Родословная отягощена по ряду заболеваний: у матери — хронический пиелонефрит, по линии

матери у бабушки — гипертоническая болезнь, тромбоз сосудов головного мозга (смерть в возрасте 51 года), по линии отца у бабушки — гипертоническая болезнь, варикозная болезнь вен нижних конечностей.

Из анамнеза заболевания известно, что манифестация симптомов произошла в возрасте 1,5 года с появления лихорадки, афтозного стоматита, рвоты, находился на стационарном лечении в инфекционном отделении по месту жительства. Во время обследования выявлены признаки железодефицитной анемии легкой степени, гепатоспленомегалия и лимфаденопатия. В последующие годы отмечалось до 3–4 эпизодов язвенного стоматита в течение года, сопровождающихся лихорадкой до 40 °С продолжительностью 5–7 дней, в редких случаях появлением единичных эрозий на слизистой оболочке полового члена, сохранялись генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, легкая железодефицитная анемия. Проводились неоднократные курсы терапии бактериальными лизатами, противовирусными и антибактериальными препаратами. С дошкольного возраста начали беспокоить периодические боли в околопупочной области, утомляемость, слабость, потливость, головные боли. С 4 лет наблюдается гастроэнтерологом с диагнозом: дисфункция билиарного тракта, с 7 лет — неврологом — с расстрой-

Таблица 1. Клиническая манифестация у пациентов с Бехчета-подобным семейным аутовоспалительным синдромом [22]
Table 1. Clinical manifestations of individuals with autoinflammatory syndrome familial Behcet-like [22]

Признак	Число пациентов с признаками/всего пациентов	Детализация признаков
Манифестация:		
до 3 лет	3/11	От 7 мес до 16 лет
3–6 лет	3/11	
7–10 лет	1/11	
11–18 лет	4/11	
Язвы слизистой оболочки полости рта	11/11	
Язвы слизистой оболочки половых органов	10/11	
Кожный синдром	4/11	Фолликулит, эритематозные папулы
Поражение глаз	3/11	Увеит, ретинальный васкулит
Поражение нервной системы	2/11	Цереброваскулит, хорей, мигрень, головная боль
Поражение желудочно-кишечного тракта	5/11	Эрозивно-язвенные повреждения, анорексия, дефицит массы тела
Патергия	3/11	
Артрит, артралгии	6/11	Чаще недеформирующий полиартрит с поражением крупных и мелких суставов
Периодическая лихорадка	2/11	
Аутоантитела	6/11	Антинуклеарные (4/11), волчаночный антикоагулянт (3/11), антитела к двухпочечной ДНК (1/11), антикардиолипиновые (1/11), антитела к рибонуклеопротеину (1/11)
Гемолитическая анемия	1/11	
Тромбоцитопеническая пурпура	1/11	
Лимфопения	2/11	

ством вегетативной нервной системы; в этом же возрасте эндокринологом диагностирован аутоиммунный тиреоидит, заместительная терапия гормонами щитовидной железы не проводилась.

По данным объективного осмотра состояние при поступлении расценивалось как средней степени тяжести, физическое развитие – гармоничное, мезосоматотип (масса тела 28 кг, 25–75%, рост 132 см, 25–75%), обращали внимание бледность кожных покровов, генерализованная лимфаденопатия (передне- и заднешейные лимфатические узлы диаметром до 2,5 см, подчелюстные – 1,0 см, надключичные – 0,8 см, подмышечные – 1,0 см, паховые – 1,0 см, над лимфатическими узлами кожные покровы не изменены, температура не повышена, лимфатические узлы подвижные, с окружающими тканями не спаяны, безболезненные, плотно-эластической консистенции), гепатоспленомегалия (пальпаторно край печени выступает на 1,0 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии, край селезенки – на 2,0 см), умеренная болезненность при пальпации пилорoduоденальной зоны. На момент госпитализации обострения аутовоспалительного заболевания не было (температура тела нормальная, слизистые оболочки полости рта, половых органов чистые).

В клиническом анализе крови определяются признаки гипохромной анемии легкой степени (эритроциты $4,73 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 115 г/л, средний объем эритроцитов 72,1 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците 24,4 пг, цветовой показатель 0,73), в биохимическом анализе крови – признаки сидеропении (железо сывороточное 4,2 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки крови 76,8%, ферритин 11 нг/мл), незначительное повышение уровня лактатдегидрогеназы до 454 ед/л (норма до 450 ед/л), диспротеинемия за счет гипергаммаглобулинемии (отн. 19,2%, абс. 13,2 г/л). Показатели острофазовых

белков не превышали допустимых нормативных значений (С-реактивный белок 3 мг/л, ферритин 11 нг/мл, фибриноген 2,0 г/л). Результаты иммунологического исследования показали незначительное сокращение популяции цитотоксических лимфоцитов наряду с увеличением IgA, IgE (табл. 2) и неспецифических аутоантител (антиядерный фактор – 1:160, мелкогранулярный тип свечения; антитела к двухспиральной ДНК – 57,1 ед/мл, норма до 20 ед/мл). Изучение тиреоидного профиля выявило значительное увеличение специфических аутоантител к тиреопероксидазе до 216 МЕ/мл (при норме до 30 МЕ/мл) и тиреоглобулину – до 12,2 МЕ/мл (при норме до 4,0 МЕ/мл) при нормальных уровнях тиреотропного гормона, свободных T_3 и T_4 , что подтвердило течение у ребенка аутоиммунного тиреоидита без изменения функционального состояния щитовидной железы.

С целью дифференциальной диагностики генерализованной лимфаденопатии проводились диаскин-тест, диагностика с помощью иммунофлуоресцентного анализа наиболее вероятных инфекций и паразитозов (вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса человека 6-го и 8-го типов, хламидофила, микоплазма, вирус иммунодефицита человека, бледная трепонема, вирусы гепатитов В и С, токсоплазмоз, аскаридоз, описторхоз, эхинококкоз, токсокароз). Таким образом, исключен инфекционный и паразитарный генез синдрома.

По результатам инструментальных исследований выявлены изменения. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек – гепатомегалия, реактивные изменения печени, увеличение желчного пузыря, реактивные изменения поджелудочной железы, спленомегалия, увеличение (количественное и по линейным размерам) мезентериальных лимфатических узлов, лимфатических узлов

Таблица 2. Результаты иммунологического исследования пациента
Table 2. Results of the immunological study of the patient

Показатель	Результат, %	Норма, %	Результат, абс.	Норма, абс.
CD19+, CD3–	26,8	10–31	702 в 1 мкл	200–1600 в 1 мкл
CD3+, CD19–	63,2	55–78	1653 в 1 мкл	700–4200 в 1 мкл
CD3+, CD4+	42,3	27–53	1065 в 1 мкл	300–2000 в 1 мкл
CD3+, CD8+	17,3	19–34	230 в 1 мкл	300–1800 в 1 мкл
CD16+, CD56+, CD3–	7,5	4–26	177 в 1 мкл	90–900 в 1 мкл
CD3+, CD16+, CD56+	1,0	0,5–6,0	25 в 1 мкл	7–165 в 1 мкл
CD3+, HLA–DR+	3,0	3–14	83 в 1 мкл	50–700 в 1 мкл
CD4+, CD25+	4,9		160 в 1 мкл	
IgM, г/л			1,32	0,5–2,5
IgA, г/л			2,17	0,35–2,0
IgG, г/л			12,1	6,5–16,0
IgE общий, МЕ/мл			360	до 83,3

в воротах печени и селезенки. УЗИ щитовидной железы: диффузные изменения щитовидной железы, объем щитовидной железы 6,8 см³, увеличение (количественное и по линейным размерам) лимфатических узлов многих групп. Фиброгастродуоденоскопия: дуоденит, экспресс-тест на *Helicobacter pylori* отрицательный. Электрокардиограмма в пределах возрастной нормы. Эхокардиографические признаки пороков сердца не выявлены, определены продольные трабекулы в левом желудочке. На компьютерной томограмме органов грудной клетки очаговые и инфильтративные изменения в легких не выявлены, обнаружены признаки микроаденопатии.

Ребенок консультирован эндокринологом – диагностированы аутоиммунный тиреоидит, гипертрофическая форма; эутиреоз. Офтальмологом установлена миопия слабой степени ОУ. Урологом выявлены частичные синехии крайней плоти. По заключению фтизиатра, четких данных, подтверждающих туберкулезный процесс, не получено, для уточнения диагноза необходима биопсия лимфатического узла. С целью исключения специфического процесса и лимфопролиферативного заболевания была проведена операционная биопсия шейного лимфатического узла, биопсийный материал консультирован в РОНЦ им. Н.Н. Блохина: данных, подтверждающих лимфому, нет, в представленном материале – признаки реактивной лимфаденопатии.

Ключевым методом в диагностическом поиске и проведении дифференциальной диагностики стало молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого ребенку был сформулирован заключительный клинический диагноз. Основной: Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром (периодическая лихорадка, рецидивирующий язвенный стоматит, эрозивный баланопостит, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, хронический дуоденит). Сопутствующие: Аутоиммунный тиреоидит, гипертрофическая форма, эутиреоз. Железодефицитная анемия легкой степени смешанного генеза. Миопия слабой степени ОУ. Воздействие радиационного загрязнения.

Отсутствие клинических симптомов аутовоспалительного заболевания у родителей ребенка при аутосомно-доминантном типе наследования позволяет сделать вывод о наличии у мальчика мутации, возникшей *de novo*.

Ребенок получал симптоматическую терапию: препараты железа, метаболиты (левокарнитин, убидекаренон), антациды. Редкие обострения заболевания (3–4 раза в год), отсутствие суставного синдрома, воспалительного заболевания кишечника позволили

принять решение о целесообразности назначения иммуносупрессивной терапии.

Единые схемы лечения при Бехчета-подобном семейном аутовоспалительном синдроме не разработаны. Терапия назначается эмпирически, в основном пациентам с полиартритом, колитом, частыми рецидивами заболевания и направлена на подавление иммунного ответа. С этой целью используются гормоны и антицитокиновые препараты. Так, по данным Q. Zhou и соавт. (2016) [22], 6 из 11 пациентов получали инфликсимаб, 2 – колхицин (один из них в сочетании с преднизолоном), 3 – только симптоматическое лечение. Все пациенты, принимавшие иммуносупрессивную терапию, отмечали положительный эффект в виде уменьшения частоты приступов, частичной редукции симптомов (уменьшение тугоподвижности, болей в суставах, исчезновение повреждений слизистых оболочек полости рта и половых органов). У одного пациента наблюдалось постепенное снижение эффективности инфликсимаба, и препарат был заменен на анакинру. Ребенок, заболевание которого манифестировало с симптомов, напоминавших болезнь Kawasaki (фенотип аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома), получил курс внутривенного иммуноглобулина, затем, в связи с отсутствием позитивной динамики, – преднизолон и циклоспорин, что привело к купированию клинических симптомов [23].

Заключение

Таким образом, Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром является очень редким заболеванием, в основе которого лежат гетерозиготные мутации в гене *TNFAIP3*, ответственном за развитие и поддержание воспалительного процесса в организме человека. В настоящее время в мировой литературе описано несколько пациентов с данной патологией, клиническая картина которых в большинстве случаев идентична болезни Бехчета, но может быть подобна аутоиммунному лимфопролиферативному синдрому. Представленный клинический случай позволяет обогатить наши знания о генетической природе Бехчета-подобного семейного аутовоспалительного синдрома, демонстрирует новый смешанный фенотип в виде сочетания симптомов, напоминающих болезнь Бехчета и аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, и подтверждает необходимость более активно использовать молекулярно-генетические методы исследования для дифференциальной диагностики данных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Fietta P.* Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biol Ateneo Parmense* 2004; 75: 92–99
2. *Гамторно М.* Аутовоспалительные заболевания у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2014; 13(2): 55–64.

- [Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii (Current pediatrics)* 2014; 13(2): 55–64. (in Russ.)]
3. Румянцев А.Г., Демина О.М. Аутовоспалительные заболевания: современная концепция патогенеза, клиники и диагностики. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020; 99(3): 211–219. [Rumjancev A.G., Demina O.M. Autoinflammatory diseases: a modern concept of pathogenesis, clinics and diagnostics. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky)* 2020; 99(3): 211–219. (in Russ.)]
 4. Козлова А.Л., Бурлаков В.И., Щербина А.Ю. Аутовоспалительные заболевания. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019; 98(3): 227–234. [Kozlova A.L., Burlakov V.I., Shherbina A.Ju. Autoinflammatory diseases. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky)* 2019; 98(3): 227–234. (in Russ.)]
 5. Steiner A., Harapas C.R., Masters S.L., Davidson S. An update on autoinflammatory diseases: relopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2018; 20: 39. DOI: 10.1007/s11926-018-0749-x
 6. Vallabhapurapu S., Karin M. Regulation and Function of NF-kappaB Transcription Factors in the Immune System. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 693–733. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132641
 7. Hayden M.S., Ghosh S. NF-kappaB, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions. *Genes Dev* 2012; 26(3): 203–234. DOI: 10.1101/gad.183434.111
 8. Tokunaga F., Nishimasu H., Ishitani R., Goto E., Noguchi T., Mio K. et al. Specific recognition of linear polyubiquitin by A20 zinc finger 7 is involved in NF-kappaB regulation. *EMBO J* 2012; 31(19): 3856–3870. DOI: 10.1038/emboj.2012.241
 9. Vereecke L., Beyaert R., Van Loo G. The ubiquitin-editing enzyme A20 (TNFAIP3) is a central regulator of immunopathology. *Trends Immunol* 2009; 30(8): 383–391. DOI: 10.1016/j.it.2009.05.007
 10. Catrysse L., Vereecke L., Beyaert R., Van Loo G. A20 in inflammation and autoimmunity. *Trends Immunol* 2014; 35(1): 22–31. DOI: 10.1016/j.it.2013.10.005
 11. Coornaert B., Carpentier I., Beyaert R. A20: central gatekeeper in inflammation and immunity. *J Biol Chem* 2009; 284(13): 8217–8221. DOI: 10.1074/jbc.R800032200
 12. Evans P.C. Regulation of pro-inflammatory signaling networks by ubiquitin: identification of novel targets for anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Mol Med*. 2005; 7: 1–19. DOI: 10.1017/S1462399405009415
 13. Shembade N., Ma A., Harhai E.W. Inhibition of NF-kappa B signaling by A20 through disruption of ubiquitin enzyme complexes. *Science* 2010; 327: 1135–1139. DOI: 10.1126/science.1182364
 14. Aksentijevich I., Zhou Q. NF-kB 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
 15. Adrianto I., Wen F., Templeton A., Wiley G., King J.B., Les-sard C.J. et al. Association of a functional variant downstream of TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2011; 43(3): 253–258. DOI: 10.1038/ng.766
 16. Moaaz M., Mohannad N. Association of the polymorphisms of TRAF1 (rs10818488) and TNFAIP3 (rs2230926) with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus and their relationship to disease activity among Egyptian patients. *Cent Eur J Immunol* 2016; 41(2): 165–175. DOI: 10.5114/cej.2016.60991
 17. Musone S.L., Taylor K.E., Lu T.T., Nititham J., Ferreira R.C., Ortman W. et al. Multiple polymorphisms in the TNFAIP3 region are independently associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2008; 40(9): 1062–1064. DOI: 10.1038/ng.202
 18. Nair R.P., Duffin K.C., Helms C., Ding J., Stuart P.E., Gold-gar D. et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* 2009; 41(2): 199–204. DOI: 10.1038/ng.311
 19. Indhumathi S., Rajappa M., Chandrashekar L., Ananthanarayanan P.H., Thappa D.M., Negi V.S. TNFAIP3 and TNIP1 polymorphisms confer psoriasis risk in South Indian Tamils. *Br J Biomed Sci* 2015; 72(4): 168–173. DOI: 10.1080/09674845.2015.11665748
 20. Kato M., Sanada M., Kato I., Sato Y., Takita J., Takeuchi K. et al. Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature* 2009; 459: 712–716. DOI: 10.1038/nature07969
 21. Schmitz R., Hansmann M.L., Bohle V., Martin-Subero J.I., Hartmann S., Mechtersheimer G. et al. TNFAIP3 (A20) is a tumor suppressor gene in Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B cell lymphoma. *J Exp Med* 2009; 206(5): 981–989. DOI: 10.1084/jem.20090528
 22. Zhou Q., Wang H., Schwartz D.M., Stoffels M., Park Y.H., Zhang Y. et al. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset auto-inflammatory disease. *Nature Genet* 2016; 48: 67–73. DOI: 10.1038/ng.3459
 23. Takagi M., Ogata S., Ueno H., Yoshida K., Yeh T., Hoshino A. et al. Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by Germline Mutation Is Involved in Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome. *Allergy Clin Immunol* 2017; 139(6): 1914–1922. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.038

Поступила: 17.09.20

Received on: 2020.09.17

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.