(cc) BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-1-130-135

ИНФЕКЦИЯ ИЛИ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ? ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НА ПРИМЕРЕ НОСИТЕЛЯ Q705K ВАРИАНТА ГЕНА NLRP3

А.С. Левина[1,2], Н.В. Скрипченко[1], О.В. Голева[2]

[1]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

[2]Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Infection or autoinflammatory disease? Difficulties of differential diagnosis on the example of a carrier of the Q705K variant of the NLRP3 gene

A.S. Levina[1,2], N.V. Skripchenko[1], O.V. Goleva[2]

[1]Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

[2]Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Вариант Q705K гена NLRP3 считается вариантом неопределенного клинического значения: может выявляться у здоровых людей, но является фактором риска, способствующим фенотипу аутовоспалительного заболевания. Частота выявления в общей популяции — 3—6,5 % по разным данным. В работе представлена клиническая картина заболевания на протяжении 15 лет у пациента детского возраста — носителя Q705K варианта гена NLRP3 с диагностированным криопирин-ассоциированным периодическим синдромом. 10-летний ребенок обследован в связи с частыми эпизодами лихорадки, рефрактерной к жаропонижающей терапии, с увеличением шейных лимфоузлов, проявлениями фарингита, аденоидита, частыми респираторными заболеваниями. Регулярные эпизоды крапивницы расценивались как лекарственная аллергия. Методом таргетного мультигенного секвенирования исследованы 338 генов, связанных с развитием первичных иммунодефицитов. Проанализированы результаты лабораторного и инструментального методов исследования в период нескольких госпитализаций. В периоды госпитализаций с очередным лихорадочным эпизодом ребенку диагностировали, как правило, инфекционные экзантемы (иерсиниозная, парвовирусная, энтеровирусная, инфекционный мононуклеоз). Подтверждена хроническая персистирующая герпес 6 типа и Эпштейна — Барр вирусная инфекция на фоне дефицита клеточного звена иммунитета. Несмотря на положительные результаты этиологических методов исследования на примере последней госпитализации (противоречивые и не соответствующие клинической картине, учитывая многолетнюю историю регулярных однотипных лихорадочных эпизодов, сопровождающихся высыпаниями, реакцию на холод, выявление варианта неопределенной клинической значимости Q705K гена NLRP3 в соответствии с принятыми диагностическими критериями) ребенку в возрасте 18 лет был диагностирован криопирин-ассоциированный периодический синдром.

Abstract

The Q705K variant of the NLRP3 gene is considered a variant of uncertain significance and a risk factor contributing to the autoinflammatory disease phenotype. To present a clinical picture of the disease in a pediatric patient carrying the Q705K variant of the NLRP3 gene with a diagnosed cryopyrin-associated periodic syndrome. A 10-year-old child with frequent episodes of fever, refractory to antipyretic therapy, with urticaria, enlarged cervical lymph nodes, manifestations of pharyngitis and frequent respiratory diseases was examined. 338 genes associated with primary immunodeficiency have been analyzed by targeted multigene sequencing. Variant c.2113C>A (p. Gln705Lys) of the NLRP3 gene in a heterozygous state has been identified. The results of laboratory and instrumental research methods during several hospitalizations are analyzed. During hospitalizations with febrile episodes the child was diagnosed, as a rule, with infectious exanthems (yersiniosis, parvovirus, enterovirus, infectious mononucleosis). Chronic persistent herpes type 6 and Epstein-Barr viral infection and a deficiency of cellular immunity have been confirmed. Despite the positive results of the etiological methods, on the example of the last hospitalization - contradictory and not consistent with the clinical picture, given the long history of regular febrile episodes of the same type, accompanied by rashes, a cold reaction, and the identification of an uncertain clinical significance of the NLRP3 gene Q705K in accordance with the accepted diagnostic criteria a child at the age of 18 was diagnosed with cryopyrin-associated periodic syndrome.

In a situation of repeated episodes of the same type of febrile disease, the identification of infection markers, especially markers of opportunistic infections, does not exclude autoinflammatory syndrome.

Таким образом, в ситуации повторяющихся однотипных эпизодов лихорадочного заболевания выявление маркеров инфекции, особенно маркеров оппортунистических инфекций, не исключает аутовоспалительного синдрома.

Ключевые слова: *Q705K вариант гена NLRP3, дети, рекуррентные инфекции, криопирин-ассоциированный периодический синдром.*

Key words: *Q705K variant of the NLRP3 gene, children, recurrent infections, cryopyrin-associated periodic syndrome.*

Введение

Причины повышенной заболеваемости детей крайне многообразны. К ним относятся аллергия, анатомические дефекты, вторичный иммунодефицит в результате перенесенных инфекций, физического и эмоционального стресса, недостаточности макро- и микронутриентов, а также врожденные нарушения иммунной системы [1]. У детей с рекуррентными инфекциями нечасто могут быть выявлены генетические дефекты, совместимые с диагнозом «Первичный иммунодефицит» — в 8% случаев по нашим данным [2]. Однако почти у половины часто болеющих детей были выявлены редкие варианты генов, связанных с аутовоспалительными нарушениями (у 47,8%), хотя типичных клинических черт аутовоспалительных заболеваний у большинства из них не регистрировалось [2].

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) — группа генетически детерминированных синдромов, в основе патогенеза которых лежат нарушение взаимодействия регуляторов воспаления, спонтанная активация и поддержание неконтролируемого воспаления в системе врожденного иммунитета при отсутствии аутоантител и антиген-специфических Т-лимфоцитов [5]. Заподозрить АВЗ следует при наличии периодической или персистирующей лихорадки, клинических и лабораторных признаков системной воспалительной реакции (кожные высыпания, артралгии/артрит, лимфаденопатия, гепатолиенальный синдром, серозит, высокий уровень лабораторных маркеров воспаления) при исключении инфекционных, онкогематологических и аутоиммунных причин [3]. Характерен длительный анамнез (месяцы и годы), стереотипность приступов.

Известно более 35 генов, мутации в которых обусловливают возникновение АВЗ. Один из них — ген *NLRP3*, определенные мутации которого приводят к развитию криопирин-ассоциированных периодических синдромов (КАПС): семейной холодовой крапивницы, синдрома Макла — Уэльса и хронического младенческого неврологического кожно-артикулярного синдрома, или младенческого мультисистемного воспалительного заболевания [4, 5].

Ген *NLRP3* локализован на длинном плече 1-й хромосомы (1q44) и содержит 9 экзонов. Белковый продукт гена — цитозолный белок NLRP3 (или криопирин) экспрессируется в основном в миелоидных клетках и является представителем важнейшей разновидности молекул системы врожденного иммунитета — паттерн-распознающих рецепторов, относящихся к семейству NLR (NOD-like receptor, нуклеотид-связывающий домен олигомеризации (NOD)-подобные рецепторы)). Криопирин состоит из 1036 аминокислотных остатков и включает центральный NACHT-домен (названный заглавными буквами некоторых белков, содержащих его), за счет которого возможны агрегация и олигомеризация. Криопирин является ключевым в активации моноцитов и макрофагов. Известными лигандами этого рецептора являются бактериальная и вирусная РНК, продукты поврежденных клеток, такие как внеклеточная АТФ и кристаллы мочевой кислоты. При активации криопирин соединяется с адапторным белком ASC и прокаспазой-1 с образованием инфламмасомы NLRP3. Это взаимодействие приводит к активации каспазы-1, которая протеолитически процессирует про-ИЛ-1β и про-ИЛ-18 с образованием активных ИЛ-1β и ИЛ-18 соответственно, обладающих мощной провоспалительной активностью [5, 6].

NACHT-домену преимущественно соответствует третий, наиболее протяженный экзон гена *NLRP3* (кодоны 136—718). Мутации в данном регионе могут приводить к усилению функциональной активности белка и повышению вероятности олигомеризации и образования инфламмасом и, следовательно, гиперактивации иммунного ответа и манифестации аутовоспалительного заболевания. КАПС наследуется по аутосомно-доминантному типу. Показана клиническая гетерогенность проявлений синдромов КАПС, которая определяется не только природой конкретного дефекта NLRP3, но и ассоциирована с полиморфизмами других генов [6, 7].

Первые симптомы КАПС появляются в детском возрасте (от 1 месяца до 5 лет), однако диагноз обычно устанавливают с большим опозданием. Самый легкий фенотип КАПС — семейная холодовая крапивница, которая характеризуется приступами лихорадки, уртикарной сыпью, конъюнктивитом и артралгиями, возникающими в течение 12 ч после воздействия холода. В настоящее

время выделены основные признаки для диагностики КАПС: наличие 3 или более эпизодов лихорадки в течение года, кожных высыпаний, острофазовых показателей (СОЭ ≥30 мм/ч по Панченкову, С-реактивный белок ≥20 мг/л), выявление мутации в гене *NLRP3*. Если мутация не обнаружена, то для диагностики дополнительно необходимо присутствие ≥1 из следующих признаков: нейросенсорная тугоухость, поражение центральной нервной системы, суставов и глаз, характерные для КАПС [8]. J.B. Kuemmerle-Deschner et al. разработали следующие диагностические критерии КАПС [9]: повышение острофазовых маркеров плюс 2 из 6 типичных клинических признаков: уртикароподобная сыпь; связь воспалительных эпизодов с холодом или стрессом; нейросенсорная тугоухость; мышечно-скелетные симптомы (артралгии/артрит/миалгии); хронический асептический менингит; скелетные нарушения.

Помимо известных патогенных мутаций гена *NLRP3*, которые приводят к формированию КАПС, изучаются варианты с низкой пенетрантностью, такие как Q703K (c.2107C>A, p.Gln703Lys, также известный в литературе как Q705K), который представляет собой довольно распространенный вариант неопределенной значимости или полиморфизм с функциональным значением (усиление функции): по одним данным считается клинически не значимым (выявлен у бессимптомных здоровых людей), по другим — является фактором риска, способствующим фенотипу АВЗ. Данный вариант также связан с синдромом PFAPA (periodicfever, aphthousstomatitis, pharyngiti sandcervicaladenitis — синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита). По результатам исследования Katerina Theodoropoulou et al. 2020 г. вариант Q703K наблюдался у 21 из 150 пациентов с PFAPA (14%), у 6 из 24 пациентов с КАПС (25%) и у 15 из 36 пациентов с неопределенным аутовоспалительным заболеванием (42%) [10].

Частота варианта c.2113C>A (p. Gln705Lys) (rs35829419; c.2107C>A, p.Gln703Lys, NM_001243133.1) в общей популяции составляет от 3 до 6,5% по разным данным [6].

Представляем клиническую картину заболевания на протяжении 15 лет у пациента детского возраста — носителя Q705K варианта гена *NLRP3* с диагностированным криопирин-ассоциированным периодическим синдромом.

Клинический случай

Ребенок 2004 года рождения обследован в возрасте 10 лет в связи с ежемесячными эпизодами лихорадки, рефрактерной к жаропонижающей терапии, с увеличением шейных лимфоузлов, проявлениями фарингита, аденоидита, частыми респираторными заболеваниями. Рутинными методами исключены ВИЧ-инфекция и туберкулез, проведено иммунологическое обследование. Методом таргетного мультигенного секвенирования на платформе Illumina (методика анализа была описана ранее [11]) исследованы 338 генов, связанных с развитием первичных иммунодефицитов. Мамой пациента подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании, обработку личных данных. Выявлен вариант c.2113C>A (p. Gln705Lys) гена *NLRP3* в гетерозиготном состоянии. Иных патогенных мутаций или вариантов с неясным значением выявлено не было.

Проанализированы результаты клинических и биохимических анализов крови, бактериологических, молекулярно-биологических и серологических методов этиологической диагностики при обследовании в период госпитализаций в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней в возрасте 10, 13 и 17 лет, а также при диспансерном наблюдении после госпитализаций.

Из анамнеза жизни: мальчик от срочных родов естественным путем с весом 3200 г, физическое и психомоторное развитие по возрасту. Наследственность отягощена по аллергии, аутоиммунному тиреоидиту (отец). Мать страдает поливалентной лекарственной аллергией, диагностированной на основании многократных эпизодов крапивницы, отека Квинке, в анамнезе частые респираторные инфекции, послеродовый сепсис. Сестра — часто болеющая (пневмонии). Ребенок привит по индивидуальному графику до 5 лет, затем медицинские отводы, после вакцинации отмечались периоды высокой лихорадки (2—3 дня). Наблюдается эндокринологом с диагнозом «Аутоиммунный тиреоидит» с 5 лет, «Гипотиреоз» (получает терапию L-тироксин); аллергологом с диагнозом «Атопический дерматит, аллергический ринит, конъюнктивит». В анамнезе многократно эпизоды крапивницы, 2 эпизода отека Квинке на укус осы. Наблюдается иммунологом с диагнозом «Вторичный иммунодефицит», оториноларингологом с диагнозом «Хроническая болезнь миндалин и аденоидов», кардиологом с диагнозом «Вегето-сосудистая дистония, дисфункция синусового узла».

С 3 лет отмечались ежемесячные эпизоды респираторных заболеваний с высокой лихорадкой, с лимфоаденопатией шейных групп и резким упадком сил. Часто лихорадка сопровождалась элементами крапивницы, расцениваемой как лекарственная аллергия. Однако повторный прием препаратов в последующем не всегда вызывал реакцию. Также мать отмечала эпизоды лихорадки и крапивницы после обливания ребенка холодной водой при попытках проводить закаливающие мероприятия. С 5 лет при повторных исследованиях выявляли ДНК вируса герпеса 6 типа в крови (ме-

тодом ПЦР, качественный анализ). Диагностирован хронический аденоидит, повторные риносинуситы, дважды — в 7 и 10 лет — перенес пневмонию с плевритом, в 9 лет — иерсиниозную инфекцию, экзантемную форму (ДНК *Yersinia enterocolitica* выявлена из кала методом ПЦР). После курса иммунотропной терапии индукторами интерферона в 10 лет отмечалось урежение эпизодов лихорадок до 3—4 раз в год.

В 13 лет перенес инфекционный мононуклеоз в типичной форме (первичная Эпштейна — Барр вирусная (ВЭБ) инфекция по данным серологического исследования), после чего отмечалась длительная персистенция ВЭБ на фоне сохраняющейся персистенции герпеса 6 типа (выявление ДНК вирусов в крови методом ПЦР, качественный анализ), несмотря на повторные курсы противовирусной терапии валацикловиром и индукторами интерферона. В течение года после инфекционного мононуклеоза у ребенка отмечались почти ежемесячные эпизоды высокой лихорадки с проявлениями фарингита и афтозного стоматита, с папулезными или акнеподобными высыпаниями. В дальнейшем отмечалось урежение лихорадок до 5—6 в год. При контрольном обследовании в 14 лет в биохимическом анализе крови незначительно повышены уровни лактатдегидрогеназы (ЛДГ) 308 Ед/л (норма до 248) и кретинфосфокиназы (КФК) до 186 Ед/л (норма до 171); железо, щелочная фосфатаза, КФК-МВ в норме, в клиническом анализе крови гемоглобин 130 г/л, нормоцитоз $4{,}6\times10^9$/л, относительный лимфоцитоз 50% и эозинофилия (эоз) 7%, СОЭ17 мм/ч. Микроскопия кала на глистные и протозойные инфекции, а также исследование крови методом ИФА на антитела к *Opistorchis, Toxocara, Trichinella* и *Echinococcus* — отрицательный результат.

В 16 лет в январе ребенок был госпитализирован с высокой лихорадкой, высыпаниями на коже, катаральным синдромом по типу риносинусита, диагностирована парвовирусная В19 инфекция, острый синусит, нарушение ритма сердца (экстрасистолия).

В 17 лет снова в январе госпитализация на 3-й день болезни с лихорадкой до 40°С, скудным ринитом и высыпаниями на коже (пятнисто-папулезная сыпь на лице, туловище, верхних конечностях, точечная энантема на мягком небе, гиперемия конъюнктив). При обследовании — в анализе крови лейкопения $3{,}4\times10^9$/л, незначительная тромбоцитопения 101×10^9/л, лимфопения $0{,}8\times10^9$/л, относительный нейтрофилез 69,7% с палочкоядерным (п/я) сдвигом до 20%, СОЭ в норме, в биохимическом анализе крови повышен уровень С-реактивного белка до 44 мг/л и АлТ до 54 Ед/л, нормализация АлТ спустя 4 дня. АсТ, общий билирубин, АСЛ-О в норме. ПЦР мазка на ОРВИ-скрин и РНК коронавируса SARS-CoV-2 — отрицательный результат, высев из носо- и ротоглотки *Staphylococcus aureus* 10^5 КОЕ/мл. Методом ИФА выявлен диагностический титр IgM к ВЭБ. IgM к цитомегаловирусу (ЦМВ) и кори — отрицательный результат, ПЦР крови на ВЭБ, ЦМВ, герпес 6 типа — отрицательный результат. Методом ИФА выявлены антитела класса IgM к *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* суммарные, IgG — отрицательный (несмотря на перенесенный в 9 лет иерсиниоз). Из кала методом модифицированной РСК выявлен антиген энтеровируса 68 типа, в крови антигены энтеровирусов не обнаружены.

На ЭКГ после периода лихорадки — синусовая брадикардия с ЧСС 54 уд/мин, синдром укороченного PQ. По результатам УЗИ органов брюшной полости выявлено незначительное увеличение печени (+1 см) и внутрибрюшных лимфоузлов до 9 мм. В стационаре пациент получал инфузионную терапию 4 дня, тилорон, супрастин, цефотоксим 6 дней. Лихорадка купирована спустя 1 сут после поступления, сыпь угасла в течение 3 дней. При выписке в клиническом анализе крови нормализация показателей — нормоцитоз $5{,}3\times10^9$/л, тромбоциты 216×10^9/л, нейтрофилы п/я 2%, с/я 40%, лимфоциты 49%, эозинофилы 5%, СОЭ в норме. Выписан с диагнозом «Инфекционный мононуклеоз ВЭБ этиологии средней степени тяжести, энтеровирусная инфекция, ринофарингит, экзантема средней степени тяжести». В последующем эпизоды лихорадок повторялись каждые 1,5—2 месяца с высыпаниями на коже. В 18 лет при плановом обследовании ПЦР крови (качественный анализ) на ВЭБ и герпес 6 типа снова положительная.

При двукратном иммунологическом исследовании в 10 лет снижено относительное и абсолютное число натуральных киллеров (CD16+), В-лимфоцитов (CD20+), активированных лимфоцитов (CD25+), что указывает на недостаточность клеточного звена иммунитета. Повышен IgE и IgA общий. В 14 лет IgE повышен до 469 МЕ/мл (при норме до 200), уровень общего IgA, IgM, IgG в норме.

Обсуждение

При анализе клинико-лабораторных данных данного пациента можно отметить черты и КАПС, и PFAPA: периодическая лихорадка с фарингитом, лимфаденопатией шейных групп, часто с крапивницей с 3 лет до 10 лет, с 13 лет после первичной ВЭБ-инфекции — регулярные эпизоды лихорадки с фарингитом, афтозным стоматитом, пятнисто-папулезными высыпаниями. На примере последней госпитализации результаты этиологической диагностики в период лихорадочного эпизода выглядят противоречивыми и не вполне соответствуют клинической картине заболевания [12,

13]. Учитывая многолетнюю историю регулярных однотипных лихорадочных эпизодов, сопровождающихся высыпаниями, реакцию на холод, выявление варианта неопределенной клинической значимости Q705K гена *NLRP3,* в соответствии с принятыми диагностическими критериями [3, 8] ребенку был диагностирован криопирин-ассоциированный периодический синдром.

Данный клинический пример подтверждает имеющиеся в литературе данные, свидетельствующие о том, что вариант последовательности гена *NLRP3* Q705K играет роль модификатора воспаления, который способствует манифестации аутовоспалительного заболевания многофакторным образом, то есть при определенных обстоятельствах (возможно, таких, как герпес-вирусная инфекция, недостаточность клеточного звена иммунитета, предрасположенность к аллергии). В противном случае с учетом частой встречаемости данного варианта в популяции фенотип аутовоспалительного заболевания был бы гораздо более распространенным [9, 14].

Заключение

В ситуации периодического лихорадочного заболевания выявление маркеров инфекции, особенно маркеров оппортунистических инфекций, не исключает иных причин лихорадки, например, аутовоспалительного синдрома. В условиях воспаления, иммунопатологических реакций организма серологические маркеры инфекционных заболеваний могут быть ложноположительными и не подтверждаться прямыми методами.

При частых однотипных эпизодах лихорадочного заболевания, сопровождающихся лабораторными признаками воспаления, артралгией или миалгией, высыпаниями на коже и/или слизистых, со стороны педиатров важна настороженность в отношении аутовоспалительных заболеваний, своевременное обследование у иммунолога и ревматолога.

Литература

1. Тузанкина, И.А. Первичные иммунодефициты в раннем возрасте. — М.: Российская академия наук, 2018. — 176 с.

2. Левина, А.С. Генетические варианты, выявленные у детей с рекуррентными инфекциями / А.С. Левина, Е.Н. Суспицын [и др.] // Детские инфекции. — 2021. — №20(4). — С. 13-17. https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-13-17

3. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы. Клинические рекомендацииРФ, 2023. https://cr.minzdrav.gov.ru/ ссылка доступна на 25.05.2023

4. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol: 2020; 40: 24—64. https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x

5. Моисеев, С.В. Дифференциальный диагноз системных аутовоспалительных заболеваний / С.В. Моисеев, В.В. Рамеев // Клин фармакол тер. — 2022. — №31(2). — С. 5-13. https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-2-5-13

6. Салугина, С.О. Результаты молекулярно-генетического скрининга мутаций генов *NLRP3, TNFRSF1A, MVK* у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом/ С.О. Салугина [и др.]// Современная ревматология. — 2017. — №11(3). — С. 33-43. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-3-33-43

7. Verma D, Lerm M, Blomgran JR et al. Gene polymorphisms in the NALP3 inflammasome are associated with interleukin-1 production and severe inflammation: relation to common inflammatory diseases? Arthritis Rheum: 2008; 58(3): 888-94. doi: 10.1002/art.23286.

8. Салугина, С.О. Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с CAPS / С.О. Салугина, Е.С. Федоров, Н.Н. Кузьмина // Современная ревматология. — 2016. — №10(2). — С. 4—11. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-4-11

9. Welzel T, Kuemmerle-Deschner JB. Diagnosis and Management of the Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS): What Do We Know Today? J Clin Med: 2021; 10: 128. https://doi.org/10.3390/jcm10010128

10. Theodoropoulou K, Wittkowski H, Busso N et al.Increased Prevalence of *NLRP3* Q703K Variant Among Patients With Autoinflammatory Diseases: An International Multicentric Study. Front Immunol: 2020; 11: 877. doi: 10.3389/fimmu.2020.00877

11. Suspitsin EN, Guseva MN, Kostik MM et al. Next generation sequencing analysis of consecutive Russian patients with clinical suspicion of inborn errors of immunity. Clin Genet: 2020 Sep; 98(3): 231-239. doi: 10.1111/cge.13789

12. Руководство по инфекционным болезням / Е. С. Белозеров, Ю. И. Буланьков, В. В. Васильев [и др.].- Кн. 2. — 4-е изд., перераб. и доп.- СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. — 743 с.- ISBN 978-5-93929-219-1.

13. Руководство по инфекционным болезням / Е. С. Белозеров, Ю. И. Буланьков, В. В. Васильев [и др.]. — Кн. 1.- 4-е изд., перераб. и доп. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. — 660 с. ISBN 978-5-93929-218-4.

14. Berg S, Sundqvist M, Christenson K. P02-025 — Homozygous Q705K sequence variant in *NLRP3*. Pediatr Rheumatol: 2013; 11 (1): A132. https://doi.org/10.1186/1546-0096-11-S1-A132

References

1. Tuzankina I.A., Deryabina S.S., Bolkov M.A., Bass E.A., Vlasova E.V., Krohaleva YA.M., SHershnev V.N. Pervichnye immunodeficity v rannem vozraste. M.: Rossijskaya akademiya nauk. 2018. — 176 s. (in Russian)

2. LevinaA.S., SuspicynE.N., SkripchenkoN.V., GolevaO.V., IbragimovaO.M.,Geneticheskievarianty, vyyavlennyeudetejsrekurrentnymiinfekciyami. Detskie infekcii. 2021; 20(4):13-17 (in Russian)

3. Kriopirin-associirovanny`e periodicheskie sindromy`. Klinicheskie rekomendacii RF, 2023. (in Russian)https://cr.minzdrav.gov.ru/

4. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol: 2020; 40: 24—64.

5. Moiseev S.V., Rameev V.V. Differencial'nyj diagnoz sistemnyh autovospalitel'nyh zabolevanij. Klin.. farmakol ter. 2022;31(2):5-13 (in Russian)

6. Salugina S.O., Kamenec E.A., Fedorov E.S., Zaharova E.YU., Kaleda M.I. Rezul'taty molekulyarno-geneticheskogo

skrininga mutacij genov *NLRP3, TNFRSF1A, MVK* u pacientov s autovospalitel'nymi zabolevaniyami i sistemnym yuvenil'nym artritom. Sovremennaya revmatologiya. 2017;11(3):33-43 (in Russian)

7. Verma D, Lerm M, Blomgran JR et al. Gene polymorphisms in the NALP3 inflammasome are associated with interleukin-1 production and severe inflammation: relation to common inflammatory diseases? Arthritis Rheum: 2008; 58(3): 888-94.

8. Salugina S.O., Fedorov E.S., Kuz'mina N.N. Sovremennye podhody k diagnostike, lecheniyu i monitoringu pacientov s CAPS. Sovremennaya revmatologiya. 2016; 10(2): 4—11 (in Russian)

9. Welzel T, Kuemmerle-Deschner JB. Diagnosis and Management of the Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS): What Do We Know Today? J Clin Med: 2021; 10: 128.

10. Theodoropoulou K, Wittkowski H, Busso N et al. Increased Prevalence of *NLRP3* Q703K Variant Among Patients With Autoinflammatory Diseases: An International Multicentric Study. Front Immunol: 2020; 11: 877.

11. Suspitsin EN, Guseva MN, Kostik MM et al. Next generation sequencing analysis of consecutive Russian patients with clinical suspicion of inborn errors of immunity. Clin Genet: 2020 Sep; 98(3): 231-239.

12. Guidelines for Infectious Diseases/ E. S. Belozerov, Ju. I. Bulan'kov, V. V. Vasil'ev at al. P. 2. Saint Petersburg, 2011: 743 p. (In Russian). ISBN 978-5-93929-219-1.

13. Guidelines for Infectious Diseases/ E. S. Belozerov, Ju. I. Bulan'kov, V. V. Vasil'ev at al. P. 1. Saint Petersburg, 2011: 660 p. (In Russian). ISBN 978-5-93929-218-4.

14. Berg S, Sundqvist M, Christenson K. P02-025 — Homozygous Q705K sequence variant in *NLRP3*. Pediatr Rheumatol: 2013; 11 (1): A132.

Авторский коллектив:

Левина Анастасия Сергеевна — доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; врач-инфекционист консультативно-диагностической поликлиники Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)347-48-58, e-mail:rossii@mail.ru

Скрипченко Наталья Викторовна — заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)234-10-38, e-mail: snv@niidi.ru

Голева Ольга Владимировна — старший научный сотрудник лаборатории вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: golev.ao@mail.ru