

Низкопенетрантная мутация R92Q (p.Arg121Gln) гена TNFRSF1A: значение и варианты фенотипов. Успешный опыт применения ингибитора интерлейкина 1 канакинумаба у пациентки – носительницы мутации R92Q с тяжелым фенотипом TRAPS

Федоров Е.С.¹, Салугина С.О.¹, Захарова Е.Ю.², Каменец Е.А.², Герасименко А.Н.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1

Статья посвящена оценке мутации/полиморфизма R92Q (p.Arg121Gln) гена TNFRSF1A, ассоциированного с моногенным аутовоспалительным заболеванием – TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome). Приводятся данные о частоте этого гена в общей популяции, которая составляет 1,3% и значительно превышает частоту TRAPS. Описаны варианты фенотипов, ассоциированных с его мутацией – от бессимптомного носительства до развития тяжелого системного аутовоспалительного состояния с персистирующей фебрильной лихорадкой и значительным повышением уровня острофазовых маркеров воспаления, не отвечающих на стандартную антиревматическую терапию. Представлено клиническое наблюдение высокой эффективности моноклональных антител к интерлейкину 1β – канакинумаба у пациентки с тяжелым фенотипом TRAPS, у которой имелись мутация R92Q, а также гормональная зависимость. Терапия канакинумабом привела к полному купированию всех проявлений заболевания и отмене глюкокортикоидов. Авторы делают вывод, что решение о назначении терапии генно-инженерными биологическими препаратами должно приниматься на основании клинической тяжести заболевания, а не варианта обусловившей его мутации.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания; Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome; низкопенетрантная мутация R92Q; канакинумаб.

Контакты: Евгений Станиславович Федоров; evg2103@mail.ru

Для ссылки: Федоров ЕС, Салугина СО, Захарова ЕЮ и др. Низкопенетрантная мутация R92Q (p.Arg121Gln) 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. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-102-110

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

Fedorov E.S.¹, Salugina S.O.¹, Zakharova E.Yu.², Kamenev E.A.², Gerasimenko A.N.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Acad. N.P. Bochkov Research Center of Medical Genetics, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²1, Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

The paper is devoted to the assessment of the R92Q (p.Arg121Gln) mutation/polymorphism in the TNFRSF1A gene associated with the monogenic autoinflammatory disease – Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS). It gives data on the frequency of this gene in the general population, which is 1.3% and significantly exceeds the incidence of TRAPS. The authors describe the variants of phenotypes associated with its mutation from asymptomatic carriage to the development of a severe systemic autoinflammatory state with persistent febrile fever and a significant increase in the level of acute-phase inflammatory markers that do not respond to standard antirheumatic therapy. They present a clinical case of the high efficiency of the anti-interleukin 1β monoclonal antibody canakinumab in a female patient with a severe TRAPS phenotype, who had the R92Q mutation and hormonal dependence. Canakinumab therapy led to complete relief from all manifestations of the disease and to discontinuation of glucocorticoids. The authors conclude that the decision to prescribe therapy with biological agents should be made on the basis of the clinical severity of the disease rather than a variant of the mutation that caused it.

Keywords: autoinflammatory diseases; Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome; low-penetrance R92Q mutation; canakinumab.

Contact: Evgeny Stanislavovich Fedorov; evg2103@mail.ru

For reference: Fedorov ES, Salugina SO, Zakharova EYu, et al. 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. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):102–110. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-3-102-110

В конце XX в. благодаря достижениям молекулярной и медицинской генетики появилось учение об аутовоспалении и моногенных аутовоспалительных заболеваниях (мАВЗ) как патологии системы естественного иммунитета. Это учение выросло из проблемы наследственных периодических лихорадок. Аутовоспалительными заболеваниями (АВЗ) / синдромами человека называют гетерогенную группу редких генетически детерминированных состояний, характеризующихся непровоцируемыми приступами воспаления и манифестирующих лихорадкой и клиническими симптомами, напоминающими ревматические, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин [1–3]. Интерес к этим редким заболеваниям обусловлен не только их тяжестью и риском развития такого жизнеугрожающего осложнения, как АА-амилоидоз почек, но и в значительной мере тем, что они представляют собой естественную биологическую модель системного воспалительного процесса с четко установленной причиной в виде мутации одного гена, продукт которого вовлечен в функционирование системы естественного (врожденного) иммунитета. В ходе изучения проблемы стало понятно, что АВЗ являются многие распространенные мультифакторные заболевания с полигенной предрасположенностью: ювенильный артрит с системным началом, болезнь Стилла взрослых, подагра и даже атеросклероз [3–6]. К классическим мАВЗ относятся и TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome) [1, 7]. TRAPS – наследственное мАВЗ с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное мутацией гена *TNFRSF1A*, расположенного на коротком плече 12-й пары хромосом (12p13) и кодирующего рецептор I типа к фактору некроза опухоли α (ФНО α) [1]. Заболевание протекает в виде повторяющихся затяжных атак фебрильной лихорадки продолжительностью от 1 до 3 нед, у ряда больных лихорадочный период может достигать 5–6 нед или (реже) 2–3 дней [3, 8, 9]. Интервалы между атаками обычно составляют 4–6 мес. Подъемы температуры сопровождаются различными системными проявлениями.

Основные проявления TRAPS [8]:

- затяжная фебрильная лихорадка;
- интенсивная боль в животе;
- характерная незудящая эритематозная сыпь с «ажурными» краями;
- односторонний, как правило, периорбитальный эритематозный отек;
- распространяющаяся по конечностям (от центра к периферии) болезненная эритема;
- боль в мышцах, обусловленная фасциитом, располагающимся под распространяющейся эритемой;
- артралгии, неэрозивный артрит;
- болезненный конъюнктивит, реже – увеит;
- боль в грудной клетке вследствие асептического плеврита;
- боль в мошонке;
- головная боль;
- лимфаденопатия;
- значительное повышение уровня острофазовых маркеров воспаления.

Тип мутации в значительной мере определяет тяжесть течения и прогноз заболевания [10]. Наиболее тяжелое течение с высоким риском развития АА-амилоидоза характерно для пациентов, имеющих мутацию, приводящую к замене остатка цистеина на другую аминокислоту в белковом продукте гена. Это явление в генетике получило название

«пенетрантность», т. е. частота проявления фенотипа (признака или болезни), детерминируемого доминантным аллелем или рецессивным аллелем в гомозиготном состоянии и экспрессивностью (степенью выраженности проявления действия мутантного гена у индивида) [11]. В соответствии с этим предложена следующая классификация аллельных вариантов у пациентов с АВЗ [12]:

1. Достоверно патогенный вариант, который отчетливо ассоциируется с определенным аутовоспалительным фенотипом. Примером таких вариантов является мутация р.М694V у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой или мутации гена *TNFRSF1A*, приводящие к замене цистеинового остатка в белковом продукте гена у пациентов с TRAPS.

2. Варианты с неопределенным значением – частые варианты, связь которых с провоспалительным фенотипом противоречива, либо очень редкие и частные аллельные варианты. Эта группа включает два подтипа:

а) вариант, первоначально описанный как патогенный, в отношении которого впоследствии получена противоречивая информация: относительно высокая распространенность в популяции, явно превосходит распространенность мАВЗ. Примерами таких мутаций для TRAPS являются: R92Q (р.Arg121Gln) (NM_000243.2:c.442G>C) и P46L р.Pro75Leu (NM_001065.3:c.224C>T);

б) варианты, выявленные впервые, или варианты, достоверная информация о которых отсутствует.

3. Варианты, которые определенно не могут служить причиной развития АВЗ. Примером является мутация р.Arg202Gln гена *MEFV*.

Как видно из представленной классификации, вариант R92Q (р.Arg121Gln) гена *TNFRSF1A* широко распространен в популяции, его частота превышает таковую самого TRAPS. Эта мутация, расположенная в 4-м экзоне гена *TNFRSF1A*, по оценке впервые описавших ее исследователей, встречалась в хромосомах у 1,04% здоровых индивидов из североамериканской и ирландской популяций [13]. Сходные показатели приводятся в базе данных Infevers: при оценке экзона данная мутация выявляется в целом у 1,32% популяции, при этом в конкретных этносах частота ее несколько различается – от 0,32% у африканцев и 0,83% у латиноамериканцев до 1,68% у жителей Европы и 2,07% у евреев-ашкенази [14]. В здоровой популяции арабов-саудитов частота одновременного носительства мутаций R92Q и P46L составила 1,6% [15]. В итальянской популяции встречаемость мутации R92Q достигала 2,25% [16]. При молекулярно-генетическом исследовании 200 пациентов с периодическим лихорадочным синдромом неуточненного генеза в итальянской популяции распространенность мутации R92Q составила 2,45% и не отличалась от таковой в соответствующей здоровой популяции [16]. TRAPS относится к орфанным заболеваниям, частота его среди лиц в возрасте от 0 до 19 лет в Восточной и Центральной Европе – 1:1 080 000 [17]. Очевидно, что встречаемость указанной мутации в популяции значительно выше, чем TRAPS, т. е. большинство ее носителей остаются здоровыми. В то же время, по данным крупнейшего регистра пациентов с TRAPS – Eurofever/Eurotraps, более трети пациентов (34%) были носителями мутации R92Q [9]. Еще большая частота пациентов с TRAPS – носителей мутации R92Q установлена в немецком наблюдательном исследовании: 83% детей с фенотипом TRAPS имели данную мутацию [18]. Е.И. Алексеева и соавт. [19], в процессе скрининга 90 пациентов с диагнозом «системный ювениль-

Клинико-лабораторная характеристика пациентов детского и взрослого возраста с TRAPS — носителей аллельного варианта R92Q, по данным различных серий наблюдений [19, 23]
 Clinical and laboratory characteristics of pediatric and adult patients with TRAPS, who are carriers of the R92Q allelic variant according to various series of observations [19, 23]

Показатель	К.М. Hull и соавт. [24]	N. Ravet и соавт. [22]	M. Gattorno и соавт. [25]	H.J. Lachmann и соавт. [9]	S. Federici и соавт. [26]	E. Ruiz-Ortiz и соавт. [23]	Е.И. Алексеева и соавт. [19]
Число пациентов, п	9	34	15	54	78	18	8
Пол (женский/мужской)	3/6	17/17	—	—	38/40	9/9	6/2
Возраст начала болезни, годы	22 (<1–53)	19	58±64	6 (0–53)	6 (3–19)	12 (1–43)	9,0 (8 мес – 10 лет)
Возраст установления диагноза, годы	—	—	—	—	—	16 (5–48)	—
Время между началом заболевания и установлением диагноза, годы	—	—	—	—	6,4 (3,4–25,9)	3 (0,3–25)	—
Длительность катамнеза, годы	—	—	—	—	13	5,5 (1–10)	—
Отягощенный семейный анамнез, %	—	21	7	19	—	28	—
Лихорадка >38,0 °С, %	100	48	100	94	100	100	100
Астения/утомляемость, %	—	—	—	—	72	44	—
Артралгии/артрит, %	89	48	17	66	65	61	100
Миалгии, %	89	48	53	66	28	39	—
Боль в животе, %	56	39	60	66	59	39	75
Рвота, %	—	—	40	26	26	6	—
Боль в грудной клетке (плевроперикардит), %	33	32	13	22	24	22	—
Кожная сыпь, %	78	36	33	30	20	28	100
Головная боль, %	—	16	53	39	5	33	87,5
Конъюнктивит, %	100	6	13	17	20	17	—
Периорбитальный отек, %	78	12	7	17	19	11	—
Шейная лимфаденопатия, %	—	19	60	52	26	17	100
Боль при глотании/фарингит, %	—	12	67	24	22	33	—
Язвы слизистой оболочки полости рта, %	—	—	40	14	15	17	—
Продолжительность атаки, дни	16 (6–30)	7,4	4,7+3,7	—	—	11 (2–160)	14 (8,5–20,5)
Частота атак в течение 1 года	11 (9–>12)	—	—	—	—	6 (0,3–50)	6 (2,11)
Повышение уровня острофазовых маркеров во время атаки, %	100	100	—	—	—	80	100
Частота развития амилоидоза, %	0	6,2	—	0	—	0	—

ный артрит» у 10 из них с ярко выраженным аутовоспалительным фенотипом выявили мутацию гена *TNFRSF1A*, причем в 8 случаях это была мутация R92Q. Всем этим пациентам диагноз был изменен на TRAPS. У 2 пациентов с данной мутацией отмечалось тяжелое течение заболевания, резистентное к терапии, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). В нашем исследовании, включавшем 184 пациента с диагнозами «аутовоспалительный синдром» и «системный ювенильный артрит», которым проводили определение генов *NLRP3* (ген криопирин-ассоциированного периодического синдрома), *TNFRSF1A* и *MVK* (ген синдрома дефицита мевалонат-киназы – Mevalonate Kinase Deficiency / периодического лихорадочного синдрома с гипериммуноглобулинемией D – Hyperimmunoglobulinemia D-syndrome, HIDS), мутации гена *TNFRSF1A* были выявлены в 10 случаях, из них в 2 имелась мутация R92Q (p.Arg121Gln) [20]. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что вариант R92Q гена *TNFRSF1A* нельзя рассматривать как опасный полиморфизм.

Для выяснения клинического и патогенетического значения генетического варианта R92Q проведен ряд исследований. Так, при ретроспективном анализе клинической картины и течения заболевания у 18 носителей данного варианта, набранных за 10-летний период [21], предварительным европейским классификационным критериям для TRAPS удовлетворяли 56% пациентов. У большинства из них (61%) заболевание дебютировало в детском возрасте, средний возраст дебюта составил 7,6 года (1–15 лет). В подавляющем числе наблюдений клиническая картина включала рецидивирующие эпизоды фебрильной лихорадки, среди других симптомов отмечались артралгии/артрит, миалгии, астения/утомляемость, боль в животе, головная боль, боль при глотании, кожная сыпь и боль в грудной клетке. Реже встречались периорбитальная эритема, афты слизистой оболочки полости рта, увеличение шейных лимфатических узлов и конъюнктивит. Указанные симптомы в целом совпадали с результатами, полученными в ранее проведенных исследованиях, оценивавших клиническую картину синдрома, ассоциированного с мутацией R92Q. Так, почти во всех работах повторяющиеся эпизоды лихорадки наблюдались практически у каждого пациента и лишь в исследовании N. Ravet и соавт. этот симптом был отмечен менее чем у половины больных (48%) [22, 23]. В российской когорте пациентов с мутацией R92Q (n=8) у всех обследованных имелись фебрильная лихорадка, артриты/артралгии, сыпь, лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия, у 87,5% отмечалась головная боль и у 75% – боль в животе [19]. Из таблицы видно, что российские пациенты по клинико-лабораторной характеристике были наиболее близки к североамериканским и британским больным, представленным в работе K.M. Hull и соавт. [24].

Интересные данные получены группой исследователей под руководством M. Gattorno [21], оценивавших клинико-лабораторные проявления у детей с TRAPS, у которых имелась структурная мутация (замена цистеинового остатка или T50M), а также у пациентов с периодическими атаками системного воспаления и мутацией R92Q гена *TNFRSF1A* в сопоставлении с группой детей с синдромом Маршалла (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis, PFAPA). При сравнении пациентов со структурными мутациями и вариантом R92Q значительно большая частота отягощенного семейного анамнеза (81%) отмечалась у носите-

лей структурных мутаций, у которых была выявлена полная пенетрантность, в то же время при генетическом исследовании родителей 12 пациентов с мутацией R92Q один из родителей всегда являлся носителем того же генетического варианта, но не имел симптомов. Лихорадочные атаки у R92Q-позитивных пациентов в среднем продолжались 5,9 дня, что было в несколько раз меньше, чем у носителей структурных мутаций (15,3 дня), при этом частота атак в течение года была выше при мутации R92Q (в среднем 10,3), чем при структурных мутациях (4,6). Возраст дебюта заболевания у пациентов со структурными мутациями и мутацией R92Q был практически одинаковым – 3,1 и 3,6 года соответственно. В клинической картине у пациентов с мутацией R92Q по сравнению с носителями структурных мутаций не встречалась периорбитальная эритема, в то время как при структурных мутациях она имелась в 36,3% случаев, также у пациентов с R92Q достоверно реже отмечалась боль в грудной клетке (у 5% против 27,2%), но у носителей этой низкопенетрантной мутации существенно чаще выявлялся афтозный стоматит – у 36,5% против 9,1%. В целом при оценке клинической картины у детей со структурными мутациями чаще, чем у носителей мутации R92Q, встречались боль в животе, сыпь и боль в конечностях, а у пациентов с мутацией R92Q – фарингит. Наблюдение за данной группой пациентов на протяжении 7 лет показало спонтанное прекращение лихорадочных эпизодов у 25% больных с мутацией R92Q, а также уменьшение более чем на 30% частоты фебрильных атак у 56%, что существенно отличало их от носителей структурных мутаций, у которых не зафиксировано спонтанного прекращения атак или уменьшения их частоты. У 6% пациентов с мутацией R92Q течение заболевания не изменилось, а у 13% оно перешло в хроническое и требовало непрерывной медикаментозной терапии [16]. В целом была отмечена отчетливая разница в клинической картине и течении заболевания между пациентами с TRAPS, имевшими высокопенетрантные/структурные мутации, и носителями мутации R92Q со значительно более легкой симптоматикой и течением заболевания [16, 21], что, однако, не исключает возможности развития у них тяжелых вариантов фенотипа. Оценивая исходы заболевания у пациентов с мутацией R92Q, большинство исследователей [9, 19, 24–26] отмечают отсутствие у них амилоидоза. В то же время N. Ravet и соавт. [22] наблюдали амилоидоз у 2 (6%) пациентов с мутацией R92Q. Таким образом, риск развития этого жизнеугрожающего осложнения TRAPS не исключен при наличии указанной мутации, хотя и значительно ниже, чем у носителей структурных мутаций (приводят к замене цистеинового остатка в рецепторе ФНО α I типа), частота амилоидоза у которых составляет 24% [7].

В работе A. D'Osualdo и соавт. [21] среди обследованных лиц с периодическими фебрильными атаками и мутацией R92Q критериям PFAPA-синдрома удовлетворяли 5 пациентов. Это хорошо согласуется с представлением о том, что PFAPA является неспецифическим аутовоспалительным синдромом с периодическими атаками системного воспаления и благоприятным прогнозом, обусловленным наличием низкопенетрантных патогенных аллелей в генах, кодирующих разные молекулы системы естественного иммунитета, которую мы обсуждали ранее [27].

Предприняты попытки выяснить детали патогенеза TRAPS у носителей мутации R92Q. В одной из работ были тщательно обследованы 2 пациента, гомозиготных по данной

мутации [28]. Интересно, что все родственники одного из пробандов, гетерозиготные по мутации R92Q, имели аутовоспалительный фенотип различной степени выраженности, а все родственники другого пробанда, несущие эту же мутацию в гетерозиготном состоянии, были полностью асимптомными. При исследовании CD14+ моноцитов у пациентов с мутацией R92Q было показано, что экспрессия рецепторов к ФНО α 55кДа на мембранах и внутри этих клеток не отличалась от таковой у здоровых, но доля CD14+ клеток у носителей одной или двух копий R92Q была ниже, чем у индивидов с нормальными вариантами гена. Спонтанная секреция ррФНО55 и различных цитокинов в культуре периферических лейкоцитов у носителей варианта R92Q и нормальных вариантов гена не различалась. При стимуляции лейкоцитов ФНО α у носителей R92Q, в отличие от носителей нормальных вариантов, отсутствовала секреция интерлейкина (ИЛ) 6, а секреция хемокинов ИЛ8 и MCP1 была выше, чем у носителей дикого типа гена, причем в отношении MCP1 отмечался дозозависимый эффект мутации, т. е. у гомозигот это повышение было большим, чем у гетерозигот. Дозозависимый эффект мутации R92Q подтвержден российскими авторами, описавшими пациентку – гомозиготу по данной мутации с тяжелым течением аутовоспалительного фенотипа, в том числе с воспалительным заболеванием кишечника, расцененным как язвенный колит, сопровождавшимся кишечным кровотечением и резистентным к терапии, включая ингибитор ИЛ1 [28]. Несколько неожиданной оказалась отчетливая индукция секреции ИЛ12p40 у пациентов с мутацией R92Q после стимуляции. Индукция же реактивных форм кислорода у этих больных не отмечалась. При изучении индуцированного апоптоза нейтрофилов у пациентов с TRAPS со структурными мутациями была выявлена устойчивость нейтрофилов к апоптозу, вызванному ФНО α и циклогексимидом. Частота индуцированного апоптоза у пациентов с R92Q-аллелем (как симптомных, так и клинически здоровых) не отличалась от таковой у здоровых индивидов с диким вариантом гена [21]. Также частота индуцированного апоптоза нейтрофилов не изменялась у пациентов с другим мАВ3 – синдромом HIDS/MKD, что указывает на то, что потеря чувствительности к стимуляции апоптоза нейтрофилов является чертой патогенеза TRAPS у носителей высокопенетрантных мутаций [21]. Был сделан вывод о различиях в патогенезе у пациентов с TRAPS – носителей мутаций, приводящих к замене цистеиновых остатков или мутации T50M, и у носителей низкопенетрантного аллельного варианта R92Q, который, по мнению авторов, является провоспалительным фактором только при наличии соответствующих генетических и средовых условий [21, 29]. Несмотря на данные о различии в функционировании рецептора к ФНО α типа I – продукта гена со структурной мутацией и мутацией R92Q, имеются указания на то, что последняя также может приводить к нарушению конфигурации белковой молекулы рецептора и усилению сигнала от такого измененного рецептора при взаимодействии с лигандом, и это может объяснять развитие провоспалительного фенотипа у носителей мутации R92Q [29].

Для лечения TRAPS, прежде всего его тяжелых вариантов с частыми рецидивами системного воспаления, затяжными атаками и высоким риском развития АА-амилоидоза, предлагалось использовать различные ГИБП [30]. Исходно речь шла о рекомбинантных рецепторах к ФНО α , в частности об этанерцепте, назначение которого представлялось

перспективным, однако при лечении этим препаратом в большой доле случаев развивалась вторичная неэффективность. Ингибиторы ФНО α на основе моноклональных антител к ФНО α не только не оказывали положительного действия, но и ухудшали течение заболевания. На первый план стали выходить ингибиторы ИЛ1. В рандомизированном контролируемом исследовании CLUSTER, установлены эффективность и безопасность канакинумаба – человеческих моноклональных антител IgG1/к-изотипа к ИЛ1 β у пациентов с TRAPS, что послужило основанием к регистрации указанного препарата по данному показанию [30].

Представляются интересными случаи тяжелого течения TRAPS у ребенка с мутацией R92Q и проведенная терапия.

Пациентка С., 10 лет, русская, родилась от первой беременности, роды путем кесарева сечения, с пороком развития мочевой системы – экстропией мочевого пузыря, осложнившейся вторичным пиелонефритом. Семейный анамнез по периодическим лихорадкам и ревматической патологии не отягощен.

Больна с 9 лет. В дебюте – ежедневная лихорадка до 40 °С. Госпитализирована по месту жительства. В стационаре при поступлении других клинических проявлений, кроме фебрильной лихорадки, не выявлено. Отмечено повышение уровня острофазовых маркеров воспаления: СОЭ – 51–61 мм/ч, лейкоцитоз с нейтрофилезом (90%) и палочкоядерным сдвигом. Общий анализ мочи без патологии. На рентгенограмме легких определялись изменения, расцененные как проявление пневмонии. Проводилась антибактериальная терапия (цефтриаксон, амоксиклав, кларитромицин), на фоне которой возникала нестойкая, державшаяся менее суток макулезная сыпь на лице, бедрах, ягодицах, принятая за аллергическую реакцию на антибиотики. Через месяц после начала заболевания пациентка переведена в кардиоревматологическое отделение. Очага инфекции, способного объяснить персистирующую лихорадку, не выявлено. К этому времени отмечено увеличение СОЭ до 92 мм/ч, уровней лейкоцитов до 54·10⁹/л, СРБ до 12,6 мг/л, ферритина до 975 мкг/л. При трепанобиопсии костного мозга данных в пользу гемобластоза не получено. Трехкратный посев крови на стерильность отрицательный. Заболевание расценено как ювенильный артрит с системным началом. Проведены пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 750 мг внутривенно в течение 3 дней с последующим назначением преднизолона внутрь в дозе 25 мг/сут (масса тела на тот момент 34 кг), инфузии внутривенного иммуноглобулина. На фоне терапии глюкокортикоидами (ГК) отмечена нормализация температуры, но лабораторная активность сохранялась. В ответ на снижение дозы ГК развился рецидив фебрильной лихорадки, которая приняла строго упорядоченный характер с возникновением в утренние часы. Достоверного суставного синдрома не отмечалось на всем протяжении заболевания. Была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, результаты которой по месту жительства были расценены как цереброваскулит.

В феврале 2018 г. пациентка впервые госпитализирована в детскую клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Доза ГК при поступлении – 12,5 мг/сут (в пересчете на преднизолон). Масса тела – 38 кг, рост – 145 см. В стационаре – ежедневные подъемы температуры до 40,5 °С с 8 до 10 ч, однократно пик температуры совпал с появлением нескольких элементов макулезной сыпи на правой руке, которые исчезли в течение нескольких часов, и однократно – с эпизодом боли в животе, сопровождав-

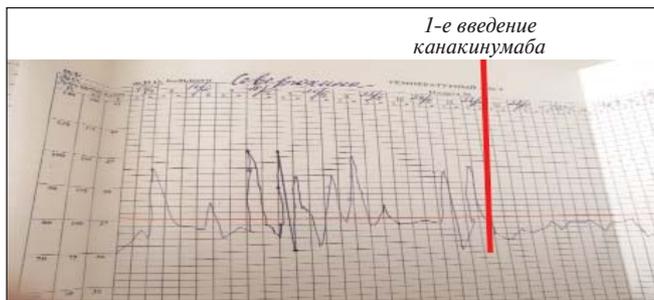


Рис. 1. Динамика лихорадки у пациентки С. на фоне лечения канакинумабом
Fig. 1. Dynamics of fever in Patient S. during canakinumab treatment

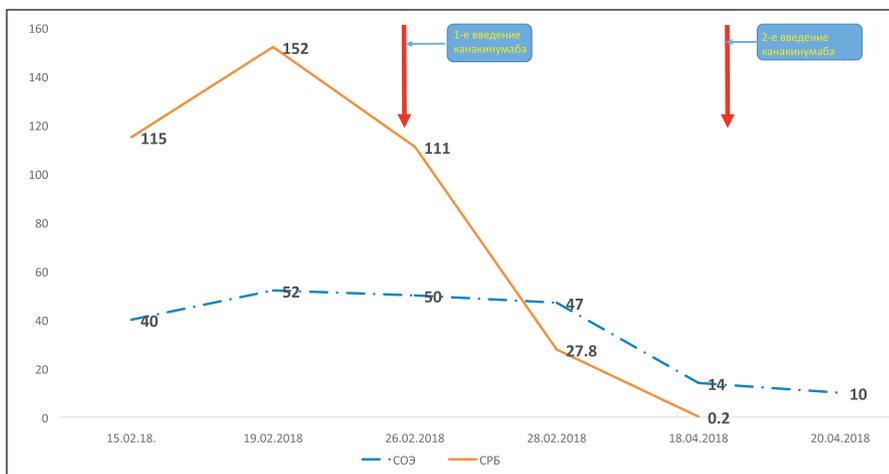


Рис. 2. Динамика СОЭ и уровня СРБ у пациентки С. на фоне терапии канакинумабом
Fig. 2. Changes in ESR and CRP level in Patient S. during canakinumab therapy

шейся рвотой. Клинический анализ крови: Hb — 115–129 г/л, л. — от $30,9$ до $41,7 \cdot 10^9$ /л за счет нейтрофилиеза с палочкоядерным сдвигом до 16%, тр. — от 328 до $419 \cdot 10^9$ /л. Биохимический анализ крови: повышение уровня холестерина до $6,67$ – $8,29$ ммоль/л (норма $3,9$ – $6,2$ ммоль/л), γ -глутамилтранспептидазы до 182 ЕД/л (норма 5 – 50 ЕД/л), небольшое повышение содержания ферритина до 166 – 218 мкг/л (норма 20 – 150 мкг/л). Остальные параметры биохимического анализа крови в норме. Электрофорезграмма белков сыворотки: незначительное повышение уровня α_2 -глобулинов до $14,51\%$. Коагулограмма: гиперкоагуляция по внутреннему пути тромбообразования (активированное частичное тромбопластиновое время — 26 с при норме $26,2$ – $31,2$ с), фибриноген — $5,46$ г/л (норма 2 – 4 г/л). D-димер в норме ($<0,1$ мг/л). Иммунологический анализ крови: СРБ — 115 – 152 мг/л (норма 0 – 5 мг/л), антинуклеарный фактор, антитела (АТ) к двуспиральной ДНК, АТ к *Sm*-антигену, *Ro*- и *La*-АТ, АТ к цитоплазме нейтрофилов отрицательные, антистрептолизин-О в норме, С3- и С4-компоненты комплемента, IgG, IgM и IgA в норме, прокальцитониновый тест — $0,329$ нг/мл (норма до $0,1$ нг/мл). Анализ мочи: белок отсутствует, лейкоцитурия 10 – 14 в поле зрения (п/з), небольшая примесь бактерий. Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты — 2900 в 1 мл (норма до 2000), эритроциты — 200 в 1 мл.

Электрокардиография: синусовая брадикардия 65 в 1 мин. Увеличение электрической активности левого желудочка. Эхокардиография (ЭхоКГ): признаки перикардита (незначительное количество жидкости в полости перикарда). УЗИ

внутренних органов без особенностей. Компьютерная томография органов грудной клетки без патологии. Результаты МРТ головного мозга были пересмотрены: данных, указывающих на системную или любую другую патологию головного мозга, не найдено. Заключение офтальмолога: ангиопатия сетчатки.

Было выполнено определение генов *TNFRSF1A* и *NLRP3*(*CIAS1*), ответственных за развитие криопирин-ассоциированных периодических синдромов. В гене *TNFRSF1A* исследованы экзоны 2, 3, 4. В экзоне 4 выявлено изменение нуклеотидной последовательности *NM_001065* с *G362A*;р.*R121Q* (мутация *R92Q*) в гетерозиготном состоянии. Патогенных аллелей гена *NLRP3* не обнаружено. Установлен диагноз TRAPS. Назначена терапия канакинумабом. На следующий день после первого введения канакинумаба в дозе 150 мг подкожно ($26.02.2018$ г.) прекратились подъемы температуры, остальная симптоматика также не рецидивировала. Значительно снизился уровень СРБ. Уменьшение СОЭ имело более отсроченный характер. Динамика лихорадки и уровня СРБ отражены на рис. 1 и 2.

После выписки из стационара проводилось снижение дозы ГК. $30.03.2018$ г. наблюдался подъем температуры до $38,5^\circ\text{C}$, сопровождавшийся повышением СОЭ до 34 мм/ч, СРБ до $79,72$ мг/л и лейкоцитурией 14 в п/з. По месту жительства симптомы расценены как обострение инфекции мочевыводящих путей, которая была купирована в течение 2 дней применением антибиотиков. В дальнейшем лихорадочных эпизодов не возникало. $18.04.2018$ г. СОЭ — 14 мм/ч, СРБ — $0,2$ мг/л, ферритин — 20 мкг/л. Нормализовались показатели коагулограммы. Отмечено повышение уровня холестерина до $7,23$ ммоль/л (норма $3,9$ – $6,2$ ммоль/л). Исчезли проявления перикардита по данным ЭхоКГ. Лечение канакинумабом было продолжено с интервалом между введениями в 8 нед. В мае 2018 г. полностью отменены ГК. Рецидивов лихорадки и повышения уровня острофазовых маркеров воспаления не отмечалось. Периодически имели место эпизоды лейкоцитурии до 28 тыс. в 1 мл в анализе мочи по Нечипоренко, в связи с чем проводилось повторное назначение антибиотиков и уросептиков.

Аналогичная мутация гена *TNFRSF1A* выявлена у матери пациентки, у которой системной воспалительной симптоматики не отмечалось.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует проявление достаточно тяжелого фенотипа на фоне мутации *R92Q* с изнуряющей лихорадкой, требующей длительной госпитализации и назначения высоких доз ГК, что не только не уменьшило клиническую симптоматику, но и сопровождалось побочными эффектами. В то же время применение ингибитора ИЛ1 позволило быстро и полностью купировать все проявления заболевания и отменить ГК.

Приведем еще одно наблюдение TRAPS с мутацией *R92Q* и другим вариантом течения, что отражает гетерогенность фенотипов и терапевтической тактики у подобных пациентов.

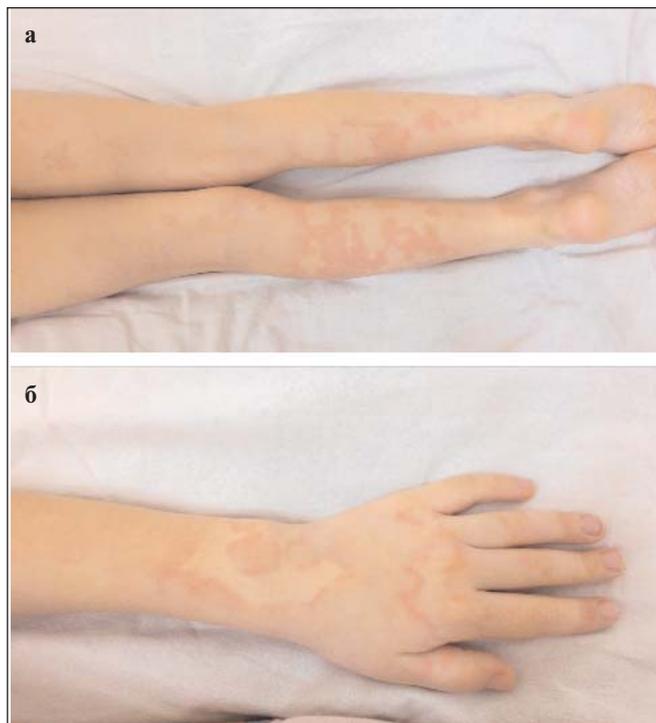


Рис 3. Сыпь у пациентки Е. (а, б)
Fig. 3. Rash in Patient E. (a, b)

Пациентка Е., 9 лет, родилась от первой беременности, роды самостоятельные, в срок. До начала заболевания была практически здорова, отмечались лишь нечастые острые респираторные заболевания. Семейный анамнез по периодическим лихорадкам и ревматической патологии не отягощен.

Больна с 7 лет. В июне 2016 г. появились фебрильная лихорадка до $40,0^{\circ}\text{C}$ и эритематозные кольцевидные высыпания с «ажурными» краями, сопровождавшиеся слабым зудом (рис. 3, а, б). Госпитализирована в инфекционный стационар, где выявлено значительное повышение СОЭ до 52 мм/ч, уровня СРБ до 62 мг/л, лейкоцитов до $22,3 \cdot 10^9/\text{л}$. Лечение антибиотиками (цефтриаксон, азитромицин) и антигистаминными препаратами без эффекта. Улучшение отмечалось после разовых введений ГК. 29.07.2016 г. выполнена трепанобиопсия костного мозга, позволившая исключить онкогематологическую патологию. С 05 по 11.08.2016 г. — симптоматика отсутствовала. 12.08.2016 г. возник рецидив заболевания, сопровождавшийся субфебрильной температурой и сыпью. Госпитализирована в инфекционный стационар по месту жительства. Исключены инфекционные и паразитарные заболевания. Проводилось лечение нестероидными противовоспалительными препаратами. К концу августа 2016 г. состояние нормализовалось, с сентября 2016 г. — полное отсутствие симптоматики с нормализацией лабораторных показателей. В ноябре 2016 г. — новый рецидив с появлением фебрильной лихорадки с ознобом, эритематозной сыпи на высоте лихорадки, присоединением боли в коленных и локтевых суставах без их припухания. С 19.12.2016 г. по 07.01.2017 г. находилась в стационаре по месту жительства, где отмечено повышение СОЭ до 40 мм/ч, уровня СРБ до 14,2 мг/л. Установлен диагноз: ювенильный артрит с системным началом. Предположен моногенный аутовоспалительный синдром. Лечение: пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг внутривенно 22–24.12.2016 г., затем метилпреднизолон

внутри в стартовой дозе 10 мг/сут, внутривенный иммуноглобулин в суммарной дозе 12,5 г. Со 2-й недели января 2017 г. — полное исчезновение симптомов.

В марте–апреле 2017 г. впервые госпитализирована в детскую клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Доза ГК при поступлении — метилпреднизолон 5 мг/сут. На момент госпитализации жалобы отсутствовали. Температура стойко нормальная. Кожа без высыпаний. Отмечалось умеренное увеличение тонзиллярных и заднешейных лимфатических узлов. По внутренним органам и суставам без патологии. СОЭ — 4 мм/ч, СРБ — 0,7 мг/л, л. — $8,7 \cdot 10^9/\text{л}$. Осмотрена офтальмологом — патологии не выявлено.

Было выполнено молекулярно-генетическое исследование гена *TNFRSF1A* и гена *NLRP3(CIAS1)*. В гене *TNFRSF1A* выявлена мутация R92Q в гетерозиготном состоянии. Патогенных аллелей гена *NLRP3* не обнаружено. Диагностирован TRAPS. С учетом отсутствия клинической и лабораторной активности воспалительного процесса, доброкачественного течения заболевания и наличия низкопенетрантной мутации было решено продолжить постепенное снижение дозы ГК вплоть до полной отмены без назначения ГИБП. После отмены ГК рецидивов заболевания в течение 3 лет не наблюдалось.

Обсуждение. Представленные наблюдения демонстрируют диапазон фенотипов у носителей мутации R92Q гена *TNFRSF1A*: в одном случае — выраженное системное воспаление с затяжной высокой лихорадкой, резко ухудшающей качество жизни и повседневное функционирование, резистентной к терапии ГК, в другом — достаточно благоприятное течение, а также полное отсутствие симптомов у матери больной, имевшей мутацию гена *TNFRSF1A*.

Следует отметить ряд диагностических трудностей: в первом наблюдении в клинической картине доминировали рецидивирующая ежедневно лихорадка и значительное повышение острофазовых маркеров воспаления при минимуме других системных проявлений; во втором — клиническая симптоматика была представлена лихорадкой, эритематозно-уртикарной сыпью, лимфаденопатией и повышением СОЭ и уровня СРБ. Практически все проявления заболевания были купированы при назначении системной терапии ГК с их последующей полной отменой и безлекарственной ремиссией в течение 3 лет. Последнее наблюдение соответствует варианту, описанному исследовательской группой М. Gattorno, который характеризовался полным купированием лихорадки и безлекарственной ремиссией у четверти пациентов [20].

Таким образом, наши наблюдения пациентов с TRAPS — носителей мутации R92Q, а также данные мировой литературы позволяют сделать следующие выводы:

1) у носителей аллельного варианта R92Q возможно развитие фенотипа с тяжелым системным воспалением, резистентного к терапии ГК и затрудняющего нормальное повседневное функционирование;

2) решение о назначении ГИБП следует принимать в первую очередь на основании тяжести и степени выраженности фенотипа, а не типа мутации;

3) ингибитор ИЛ1 — канкинумаб продемонстрировал высокую эффективность в лечении пациентов с TRAPS, являющихся носителями аллельного варианта R92Q, сравнимую с терапией TRAPS с высокопенетрантными мутациями.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Galon I, Aksentijevich I, McDermott F, et al. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol*. 2000 Aug;12(4):479-86. doi: 10.1016/s0952-7915(00)00124-2.
2. Hull KM, Sholham N, Chae JJ, et al. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory syndromes and their rheumatic manifestation. *Curr Opin Rheumatol*. 2003 Jan;15(1):61-9. doi: 10.1097/00002281-200301000-00011.
3. Кузьмина НН, Федоров ЕС, Салугина СО, Мовсисян ГР. Аутовоспалительные заболевания у детей – современный взгляд на проблему. Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):63-75. [Kuz'mina NN, Fedorov ES, Salugina SO, Movsisyan GR. Autoinflammatory diseases – modern view on the problem. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):63-75. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-144
4. Vaster SJ, Kuis W, Grom A. Systemic JIA. New Developments in Understanding of the Pathophysiology and Therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Dec;23(6):805-11. doi: 10.1016/j.berh.2009.09.003.
5. Efthimiou P, Nandini Moorthy L, Mavragani CP, et al Adult Onset Still's Disease and Autoinflammation. *Int J Inflam*. 2012;2012:1-4. doi: 10.1155/2012/964751. Epub 2012 Aug 29.
6. Punzi L, Scanu A, Ramonda R, Oliviero F. Gout as autoinflammatory disease: new mechanisms for more appropriated treatment targets. *Autoimmun Rev*. 2012 Nov;12(1):66-71. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.024. Epub 2012 Aug 2.
7. Cantarini L, Lucherini OM, Muscari I, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated syndrome (TRAPS): State of the art and future perspectives. *Autoimmun Rev*. 2012 Nov;12(1):38–43. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.020. Epub 2012 Aug 2.
8. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;(13):55-64. [Gattorno M. Auto-inflammatory diseases in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2014;(13):55-64. (In Russ.)].
9. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO); the EUROTRAPS and the Eurofever Project. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2160-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184. Epub 2013 Aug 21.
10. Aganna E, Hammond L, Hawkins PN, et al. Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome phenotypes. *Arthritis Rheum*. 2003 Sep;48(9):2632-44. doi: 10.1002/art.11215..
11. Бочков НП, Пузырев ВП, Смирнихина СА. Клиническая генетика. Москва: GEOTAR-Медиа; 2018. [Bochkov NP, Puzyrev VP, Smirnikhina SA. *Klinicheskaya genetika* [Clinical genetics]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018.]
12. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fever. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1599-605. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201271. Epub 2012 Jun 1.
13. Aksentijevich I, Galon J, Soares M, et al. The Tumor-Necrosis-Factor Receptor – Associated Periodic Syndrome: New Mutations in TNFRSF1A, Ancestral Origins, Genotype-Phenotype Studies, and Evidence for Further Genetic Heterogeneity of Periodic Fevers. *Am J Hum Genet*. 2001 Aug;69(2):301-14. doi: 10.1086/321976. Epub 2001 Jul 6.
14. https://infEVERS.umai-montpellier.fr/web/detail_mutation.php
15. Alenzi FQ. The significance and occurrence of TNF receptor polymorphisms in the Saudi population. *Saudi J Biol Sci*. 2016 Nov;23(6):767-72. doi: 10.1016/j.sjbs.2016.04.015. Epub 2016 May 4.
16. Pelagatti MA, Meini A, Caorsi R, et al. Long-Term Clinical Profile of Children With the Low-Penetrance R92Q Mutation of the TNFRSF1A Gene. *Arthritis Rheum*. 2011 Apr;63(4):1141-50. doi: 10.1002/art.30237.
17. Toplak N, Dolezalova P, Constantin T, et al; Eastern/Central European autoinflammatory collaborating group for the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and Eurofever Project. Periodic fever syndromes in Eastern and Central European countries: results of a pediatric multinational survey. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010 Dec 2;8:29. doi: 10.1186/1546-0096-8-29.
18. Lainka E, Neudorf U, Lohse P, et al. Incidence of TNFRSF1A mutations in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Aug;48(8):987-91. doi: 10.1093/rheumatology/kep140. Epub 2009 Jun 18.
19. Алексеева ЕИ, Савостьянов КВ, Слепцова ТВ и др. Клинические и молекулярно-генетические особенности аутовоспалительных синдромов у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(3):363-73. [Alekseeva EI, Savost'yanov KV, Sleptsova TV, et al. Clinical and molecular genetic features of auto-inflammatory syndromes in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2015;14(3):363-73. (In Russ.)].
20. Салугина СО, Каменец ЕА, Федоров ЕС и др. Результаты молекулярно-генетического скрининга мутаций генов NLRP3, TNFRSF1A, MVK у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом. Современная ревматология. 2017;11(3):33-43. [Salugina SO, Kamenets EA, Fedorov ES, et al. Results of molecular genetic screening of mutations in the NLRP3, TNFRSF1A, and MVK genes in patients with autoinflammatory diseases and systemic juvenile arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):33-43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-33-43
21. D'Osualdo A, Ferlito F, Prigione I, et al. Neutrophils From Patients With TNFRSF1A Mutations Display Resistance to Tumor Necrosis Factor–Induced Apoptosis Pathogenetic and Clinical Implications. *Arthritis Rheum*. 2006 Mar;54(3):998-1008. doi: 10.1002/art.21657.
22. Ravet N, Rouaghe S, Dode C, et al. Clinical significance of P46L and R92Q substitutions in the tumor necrosis factor superfamily 1A gene. *Ann Rheum Dis*. 2006 Sep;65(9):1158-62. doi: 10.1136/ard.2005.048611. Epub 2006 Mar 28.
23. Ruiz-Ortiz E, Iglesias E, Soriano A, et al. Disease Phenotype and Outcome Depending on the Age at Disease Onset in Patients Carrying the R92Q Low-Penetrance Variant in TNFRSF1A Gene. *Front Immunol*. 2017 Mar 27;8:299. doi: 10.3389/fimmu.2017.00299. eCollection 2017.
24. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Sep;81(5):349-68. doi: 10.1097/00005792-200209000-00002.
25. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;58(6):1823-32. doi: 10.1002/art.23474.
26. Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):799-805. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206580. Epub 2015 Jan 30.
27. Фёдоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI веке. Научно-практическая ревматология. 2018;

56(Прил. 4):5-18.

[Fedorov ES, Salugina SO, Kuz'mina NN.

Development of the doctrine of auto-inflammatory diseases in the XXI century. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(S4):5-18.

(In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2018-5-18

28. Grandemange S, Cabasson S, Sarrabay

G, et al. Clinical dose effect and functional consequences of R92Q in two families presenting with a TRAPS/PFAPA-like phenotype. *Mol Genet Genomic Med*. 2017 Jan 14;5(2):110-116. doi: 10.1002/mgg3.229. eCollection 2017 Mar.

29. Caorsi R, Federici S, Gattorno M.

Biologic drugs in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev*. 2012 Nov;12(1):

81–6. doi: 10.1016/j.autrev.2012. 07.027. Epub 2012 Aug 2.

30. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*. 2018 May 17; 378(20):1908-19. doi: 10.1056/NEJMoal706314.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

7.07.2020/18.08.2020/25.08.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Федоров Е.С. <https://orcid.org/000-0003-2671-1655>

Салугина С.О. <https://orcid.org/0000-0003-3689-4311X>

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

Каменец Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-6210-0280>