

На правах рукописи



Раупов Ринат Каусарович

КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ
ИНТЕРФЕРОНОВОГО ПУТИ

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Костик Михаил Михайлович - доктор медицинских наук, доцент

Научный консультант:

Суспицын Евгений Николаевич – кандидат медицинских наук

Официальные оппоненты

Салугина Светлана Олеговна-доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник детского ревматологического отделения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Малиевский Виктор Артурович-доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится «13» марта 2023 г. в 10-00 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу (194100, г. Санкт – Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39, к. 2) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org/>

Автореферат разослан «_____» 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.062.02
доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ **АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ**

Системная красная волчанка (СКВ) и ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) – системные ревматические заболевания, характеризующиеся хроническим воспалением вследствие иммунной дисрегуляции [Petty 2016]. Относительно низкая частота данных заболеваний создает трудности в изучении патогенетических аспектов и разработке терапевтических подходов.

Одну из основных ролей в патогенезе СКВ и ЮДМ играет сигнальная система интерферонов I типа [Belot 2012]. Существуют разные методики оценки активности сигнальной системы интерферонов I типа [Rodero 2017]. Интерфероновый индекс (ИФН-І индекс) – количественный показатель экспрессии интерферон-І-регулируемых генов. Для его оценки могут использоваться разные наборы генов и транскриптов [Lamot 2019]. Валидность ИФН-І индекса у детей с системными ревматическими заболеваниями до конца не изучена.

Роль генетических факторов в развитии СКВ у детей существеннее, чем у взрослых [Lo 2018]. Ежегодно открываются новые гены, ассоциированные с СКВ. Интерпретация результатов генетических исследований, создание концепта генотип-фенотип и алгоритма лечения на основе результатов генетических исследований остаются сложными и нерешенными задачами.

С 2011 года выделена новая группа заболеваний – моногенные интерферонопатии I типа [Crow 2011]. В их основе лежат генетические дефекты, приводящие к гиперактивации сигнального пути интерферонов I типа. Клинические проявления включают в себя как аутоиммунный, так и аутовоспалительный компоненты, с преобладанием последнего. В настоящее время известно около 40 генов, мутации которых приводят к интерферонопатиям I типа [Crow 2021]. Стандарты диагностики и лечения интерферонопатии I типа в настоящее время не разработаны.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Охарактеризовать состояние сигнального пути интерферонов I типа и оценить их взаимосвязь с клинико-лабораторными проявлениями ревматических заболеваний у детей для разработки подходов к их персонализированной диагностике и терапии.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить активность сигнального пути интерферонов I типа (ИФН-І) у пациентов с СКВ, ЮДМ, интерферонопатиями на основании исследования экспрессии интерферон-регулируемых генов.
2. Проанализировать взаимосвязь ИФН-І индекса с параметрами активности СКВ и ЮДМ.
3. Сопоставить результаты определения цитокинового профиля и ИФН-І индекса у пациентов с СКВ.
4. Изучить генетические особенности СКВ.
5. Провести анализ клинических и молекулярно-генетических особенностей у пациентов с интерферонопатиями.
6. Разработать алгоритм диагностики системных ревматических заболеваний с учетом клинико-лабораторных данных, оценки ИФН-І индекса и генетического тестирования.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

Впервые у детей с различными ревматическими заболеваниями получены новые данные об уровне ИФН-І индекса и об активности сигнальной системы интерферонов I типа. Впервые сопоставлены клинико-лабораторные данные с результатами ИФН-І индекса и молекулярно-генетического исследования у детей с СКВ, ЮДМ, интерферонопатиями.

Впервые у детей с СКВ определена взаимосвязь между уровнем ИФН-І индекса и его компонентов с уровнями цитокинов, хемокинов и ростовых факторов. Впервые у детей с СКВ определена взаимосвязь между уровнями цитокинов, хемокинов, ростовых факторов с гиперактивацией интерферонового пути и их ассоциативные связи с клинико-лабораторными проявлениями СКВ.

Впервые у большой группы детей с СКВ в Российской Федерации проведено секвенирование экзона с определением вариантов генов, регулирующих систему врожденного иммунитета. Обнаружены ранее неописанные варианты генов, ассоциированных с развитием СКВ. Впервые выделены гены, характерные для якутской популяции пациентов с СКВ.

У пациентов с интерферонопатиями I типа обнаружены ранее неописанные варианты генов, регулирующих сигнальный путь интерферонов I типа. Оценена диагностическая роль ИФН-І индекса при интерферонопатиях I типа.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Описаны клинико-лабораторные и молекулярно-генетические особенности ревматических заболеваний у детей.

Результаты исследования показывают, что у большинства детей с СКВ имеется гиперактивация сигнальной системы интерферонов I типа. Гиперэкспрессия интерферон-регулируемого гена IFI44 ассоциирована с лейкопенией, лимфопенией, феноменом Рейно и ливедоидной сыпью, а гена MX1 с лейкопенией, лимфопенией и лихорадкой. Доказано, что ИФН-І индекс не коррелирует со шкалами активности СКВ. Установлено, что 57% детей с СКВ имели редкие генетические нарушения, ассоциированные с развитием заболевания, среди которых 58% пациентов имели варианты генов, участвующих в распознавании нуклеиновых кислот и передачи сигнала в интерферон-регуляторной системе. Определены наиболее значимые цитокины (IL-10, IL1RA, IP10, ИФН α , IL12-p40), ассоциированные с клиническими проявлениями СКВ. Продемонстрирована роль ИФН-І индекса как биомаркера активности кожного поражения у пациентов с ЮДМ.

Чувствительность предварительных классификационных критериев интерферонопатии на небольшой выборке пациентов составила 80%. Определены дополнительные симптомы (ливедоидная сыпь, рецидивирующая лихорадка), которые могут использоваться в качестве критериев. Выявлено, что терапия блокаторами янус-киназ эффективна у пациентов с интерферонопатиями, которые имеют генетические нарушения в звеньях сигнальной системы интерферонов I типа.

Разработаны принципы диагностики и лечения с учетом данных ИФН-І индекса. Практическая значимость работы заключается в разработке принципов использования ИФН-І индекса в качестве диагностического инструмента в клинической практике при СКВ, ЮДМ, интерферонопатиях I типа.

Результаты диссертации используются в работе педиатрического отделения №3 ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, педиатрического отделения №1 ЛОГБУЗ «ДКБ», СПб ГБУЗ «Детская больница №2 Святой Марии Магдалины», кафедре госпитальной педиатрии, кафедре общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. У пациентов с системной красной волчанкой, ювенильным дерматомиозитом и интерферонопатиями установлена гиперактивация интерферон-І сигнального пути.
2. ИФН-І индекс может рассматриваться в качестве биомаркера гематологических нарушений у пациентов с СКВ, тогда как корреляции с глобальной активностью заболевания не обнаружено. У пациентов с ЮДМ ИФН-І индекс отражает степень выраженности кожного поражения и может использоваться как биомаркер активности заболевания в динамике.
3. Редкие генетические варианты, участвующие в распознавании нуклеиновых кислот и передачи сигнала в интерферон-регуляторной системе, определяют гиперактивацию интерферон-І сигнального пути у пациентов с СКВ

АПРОБАЦИЯ И ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты исследования доложены на XXIII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» совместно с I Конференцией по социальной педиатрии (г. Москва, 2021), II Всероссийском конгрессе детских ревматологов (онлайн, 2020. Дипломант I степени конкурса молодых ученых), III Всероссийском конгрессе детских ревматологов (онлайн, 2021), Международном конгрессе по системной красной волчанке (Lupus Academy, 2021, устный доклад), Всероссийских конгрессах с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2020 и 2021, устные доклады), Европейском конгрессе по ревматологии (European Congress of Rheumatology, онлайн, 2021 и 2022, постерные доклады), конгрессе Европейского общества детских ревматологов (Paediatric Rheumatology European Society, онлайн, 2021, постерные доклады), V Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети - будущее страны» (Санкт-Петербург, 2021, устный доклад).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА В ПОЛУЧЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ

Практически все пациенты, включенные в исследование, были осмотрены автором лично. Самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, составлена программа исследования, изучены и проанализированы анамнестические данные, собраны данные из первичной медицинской документации; проведено клиническое обследование, изучение данных анамнеза, самостоятельно выполнена обработка полученных результатов. Анализ, интерпретация, изложение полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично.

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, в т.ч. 8 публикаций в журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на

соискание ученой степени кандидата наук, из них 7 научных публикаций в журналах, цитируемых в базе данных Scopus, 4 статьи опубликованы на английском языке в журналах «Frontiers in Pediatrics», «Rheumatology», относящихся к первому квартилю (Q1) базы данных Scopus.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Основной текст диссертации изложен на 150 страницах машинописного текста на русском языке и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами и 11 рисунками. Список цитируемой литературы включает 190 источников, из них 6 публикаций в отечественной литературе и 184 публикаций в иностранной литературе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЭТИЧЕСКОГО КОМИТЕТА

Исследование одобрено этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (протокол № 1/3 от 11.01.2021 г.) на предмет соответствия положениям Хельсинкской декларации о правах пациента. Законными представителями пациентов были подписаны добровольные информированные согласия на участие в исследовании. Пациенты старше 15 лет подписывали дополнительную форму информированного согласия.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследование включено 148 человек, из них 100 пациентов с различными ревматическими заболеваниями, 48 человек составили группу контроля. Пациенты были распределены согласно диагнозам:

А) 80 пациентов в возрасте до 18 лет с установленным диагнозом «системная красная волчанка» согласно критериям СКВ на основании диагностических критерииев SLICC 2012; В связи с более высокой распространенностью СКВ среди пациентов коренных жителей Республики Саха (Якутия) данная подгруппа была выделена отдельно для молекулярно-генетического исследования.

Б) 15 пациентов в возрасте до 18 лет с установленным диагнозом «ювенильный дерматомиозит» согласно диагностическим критериям дермато- и полимиозита Tanimoto 1995;

В) 5 пациентов с моногенными и недифференцированными интерферонопатиями I типа;

Д) Группу контроля составили 48 участников до 18 лет. Из них у 20 человек определяли ИФН-І индекс, а у 28 человек уровни цитокинов. Лица из группы контроля не имели острых заболеваний за последние 30 дней, хронических ревматических заболеваний, эндокринной, нефрологической патологии, заболеваний ЖКТ, не получали каких-либо лекарственных препаратов.

Всем больным проводилось комплексное обследование во время госпитализации, включающее в себя изучение анамнеза, особенностей клинического течения заболевания, лабораторное и инструментальное обследование, оценка терапии. В зависимости от диагноза использовались различные шкалы активности заболевания (SLEDAI, ECLAM, CMAS, CAT).

Специальные методы исследования включали оценку ИФН-І индекса, уровня

цитокинов, молекулярно-генетическое исследование. Определение ИФН-І индекса проводилось с помощью ПЦР в режиме реального времени с предварительной обратной транскрипцией РНК. Амплификацию проводили с использованием гибридизационных зондов (TaqMan probes); изменение экспрессии генов оценивали по соотношению сигналов «исследуемый ген/ген-рефери»); значение ИФН-І индекса соответствует медиане относительной экспрессии 5 исследуемых генов (IFI44L, IFI44, IFIT3, LY6E, MX1). Уровни цитокинов в сыворотке крови измеряли методом мультиплексного анализа с использованием MILLIPLEX® MAP Human Cytokine/Chemokine/ Growth Factor Panel A 41 plex kit (MilliporeSigma, USA) на Luminex MAGPIX System (Luminex, USA).

Молекулярно-генетическое исследование проводилось пациентам с высоким уровнем ИФН-І индекса, ранним возрастом начала СКВ, наличием отягощенного семейного анамнеза по иммунопатологическим или иммуновоспалительным заболеваниям, а также при подозрении на моногенный характер заболевания. Генетическое исследование проводилось с использованием клинического секвенирования экзона (CES, Roche IDP panel). Анализировалось 35 генов, ассоциированных с развитием СКВ и интерферонопатий I типа: *ACP5, ADAR1, C1QA, C1QB, C2, C4A, C4B, CR2 (CD21), CTLA4, CYBB, DDX58, FAS, FASLG, FCGR2B, FCGR3A, IFIH1, IL21, ISG15, KRAS, MAN2B1, NCF2, PEPD, PIK3CD, PRKCD, RAG2, RASGRP1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, STAT4, TMEM173, TNFAIP3, TNFRSF13C, TREX1*.

МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ

Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoftInc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентили). Сравнение качественных показателей осуществлялось с применением критерия Пирсона χ^2 . Сравнение количественных показателей осуществлялось при помощи критерия Манн-Уитни для двух количественных переменных, критерия Крускалла-Уолиса для трех и более. Для парного сравнения количественных переменных использовался тест Вилкоксона и тест Мак-Нимара для качественных переменных. Для исследования взаимосвязи количественных показателей использовался корреляционный анализ Пирсона, для оценки взаимосвязи качественных и качественных/количественных переменных использовался тест ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия или связи при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Системная красная волчанка

В группу пациентов с СКВ вошли 80 пациентов до 18 лет. Распределение пациентов представлено на рисунке 1. Большинство пациентов с СКВ в основной группе исследования – девочки (86,7%). Медиана возраста включения пациентов в исследование составила 14,5 (12,5;16,7) лет. Медиана возраста дебюта СКВ – 12,1 (9,2;13,5) лет. 9 пациентов имели дебют заболевания до 7 лет включительно, 21 пациент имели дебют с 8 до 12 лет включительно, остальные пациенты на момент начала заболевания были старше 12 лет. Семейный анамнез по ревматическим заболеваниям отягощен у 14 (23%) пациентов, при этом у 7 пациентов родственники

имели СКВ. Поражение кожи было представлено эритематозной сыпью по типу «бабочки» (76,7%), сыпью на теле и конечностях (61,7%), фотосенсибилизацией (51,7%), пальмарной эритемой (13,3%), геморрагическими высыпаниями (20%), ливедоидной сыпью (13,3%), феноменом Рейно (15,0%). Алопеция отмечалась у 21,7% пациентов, из которых только у двоих пациентов была диффузная алопеция. Артрит, как правило, характеризовался поражением коленных (60,6%), голеностопных (56,7%) и лучезапястных суставов (38,3%). Перикардит как находка по ЭХО-КГ диагностирован у 9 (15,0%) пациентов. Поражение ЦНС было представлено цереброваскулитом (10%), мигренеподобными головными болями (21,6%), расстройствами психоэмоциональной сферы (28,3%). Артериальный тромбоз отмечался у двух пациентов с СКВ и антифосфолипидным синдромом. Нефрит был обнаружен у 21 (35%) ребенка, биопсия была выполнена 8 пациентам, по результатам которой диагностированы III класс нефрита (4 пациента) и IV класс нефрита (4 пациента). Более половины пациентов в дебюте заболевания имели высокую степень активности заболевания. Все пациенты получали терапию глюкокортикоидами, циклофосфамид и/или ритуксимаб получил 37 (61,7%) ребенок.



Рисунок 1 – Распределение пациентов с СКВ

Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от уровня ИФН-І индекса. 46 пациентов имело высокий уровень ИФН-І индекса. Только у пациентов с повышенным уровнем ИФН-І индекса были явления плеврита (8 пациентов). Нефрит чаще регистрировался у пациентов с повышенным ИФН-І индексом. Поражение легких зафиксировано лишь у 1 (7,1%) пациента в группе с нормальным ИФН-І индексом, тогда как в группе с повышенным ИФН-І индексом у 6 пациентов. Феномен Рейно присутствовал только у пациентов с повышенным ИФН-І индексом – 14 пациентов (19,6%). Пациенты с высоким ИФН-І индексом чаще получали агрессивную терапию (ритуксимаб и/или циклофосфамид)- 31 (67,4%) vs 6 (42,9%), $p=0,098$. Установлено, что пациенты с повышенным ИФН-І индексом чаще имели поражение кожи (43,5% vs 21,4%, $p=0,137$), у них чаще регистрировалась лихорадка (13,0% vs 0%, $p=0,154$), анемия (21,7% vs 5,0, $p=0,613$), нейтропения (11,7% vs 0%, $p=0,120$), гипокомплементемия (62,5% vs 30,0%, $p=0,064$). У пациентов с повышенным ИФН-І индексом достоверно выше средний уровень ферритина (125 мкг/л vs 19 мкг/л, $p=0,0007$) и ниже уровень тромбоцитов ($227 \times 10^9/\text{л}$ vs $295 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,039$).

Корреляционный анализ обнаружил достоверную положительную связь между ИФН-І индексом и лейкопенией ($r=0,042$, $p=0,023$), лимфопенией ($r=0,032$, $p=0,032$), феноменом Рейно ($r=0,470$, $p=0,010$), ливедоидной сыпью ($r=0,601$, $p=0,001$).

У пациентов с лейкопенией достоверно выше были значения компонентов ИФН-І индекса IFI44 (27,9 УЕ vs 7,1 УЕ, $p=0,033$), IFI44L (47,5 УЕ vs 13,3 УЕ, $p=0,033$) и MX1 (11,6 УЕ vs 3,8 УЕ, $p=0,048$), чем у пациентов с нормальным уровнем лейкоцитов. Гипокомплементемия ассоциировалась с повышением ИФН-І индекса (10,2 УЕ vs 3,6 УЕ, $p=0,025$), IFIT3 (8,7 УЕ vs 3,5 УЕ, $p=0,019$), LY6E (6,5 УЕ vs 1,3 УЕ, $p=0,034$), MX1 (7,1 УЕ vs 2,1 УЕ, $p=0,029$). При поражении кожи достоверно выше наблюдались уровни IFI44 (24,6 УЕ vs 7,1 УЕ, $p=0,058$) и IFI44L (36,6 УЕ vs 10,4 УЕ, $p=0,023$), чем при отсутствии кожного поражения.

ИФН-І индекс в динамике исследовался у 28 пациентов (повторный ИФН-І индекс). Среднее время от исследования ИФН-І индекса до повторного определения составило 8 (5;10) мес. Повторный ИФН-І индекс был повышен у 21 (75%) пациента, в норме у 7 (25%) пациентов. Снижение ИФН-І индекса в динамике отмечено у 19 пациентов (68%). Обострение заболевания на момент оценки повторного ИФН-І индекса отмечено у трех пациентов, при этом у двоих пациентов ИФН-І индекс снизился в динамике, у одного пациента повысился. Достоверной корреляции между изменениями в динамике ИФН-І индекса и параметрами активности заболевания не выявлено.

Уровни цитокинов сыворотки 29 пациентов с СКВ сравнивались с уровнями цитокинов 28 здоровых детей (группа контроля). Уровни 11 цитокинов (EGF, TGFa, IL-10, MDC, sCD40L, IL1RA, IL1b, IL4, IL5, IL8, IP10) значимо отличались между пациентами с СКВ и группой контроля. При этом у пациентов с СКВ были достоверно выше уровни цитокинов IL-10 (3,8 пг/мл vs 2,4 пг/мл, $p=0,034$), IP10 (310,9 пг/мл vs 118,0 пг/мл, $p=0,000009$) и IL1RA (21,9 пг/мл vs 12,3 пг/мл, $p=0,013$) по сравнению с группой контроля.

Продемонстрирована положительная корреляционная связь IL-10 с компонентами ИФН-І индекса: IFI44L ($r=0,556$, $p=0,002$), MX1 ($r=0,587$, $p=0,001$).

Уровни цитокинов сравнивались у пациентов с повышенным ($n=23$) и нормальным ИФН-І индексом ($n=6$). У пациентов с повышенным ИФН-І индексом IL12-p40 оказался достоверно выше, чем у пациентов с нормальным ИФН-І индексом (9,4 пг/мл vs 4,4 пг/мл, $p=0,010$). Выявлено, что среднее значение ИФН-а выше у пациентов с высоким ИФН-І индексом (40,9 пг/мл vs 21,6 пг/мл, $p=0,079$).

Проведен корреляционный анализ уровня цитокинов с клинико-лабораторными проявлениями СКВ. Наиболее сильные корреляции наблюдались между ФНО α и компонентом ИФН-І индекса MX1 ($r=0,792$, $p=0,0001$), между FGF2 и компонентом ИФН-І индекса IFI44L ($r=0,711$, $p=0,0001$), между кожным васкулитом и цитокинами FLT-3L ($r=0,731$, $p=0,0001$), IL12-p40 ($r=0,795$, $p=0,0001$), IL5 ($r=0,962$, $p=0,0001$), ФНО α ($r=0,832$; $p=0,0001$), между миозитом и цитокинами IL13 ($r=0,838$, $p=0,0001$), IL9 ($r=0,778$; $p=0,0001$), IL4 ($r=0,878$; $p=0,0001$).

Молекулярно-генетическое исследование выполнено 51 пациенту с установленным диагнозом СКВ и высоко-вероятным диагнозом СКВ при наличии одного и более из критериев: высокая степень активности заболевания, ранний возраст дебюта (до 7 лет), семейный анамнез, отягощенный в отношении СКВ, признаки иммунодефицитного состояния, необычные клинические проявления (синдром активации макрофагов,

артериальный тромбоз), высокий уровень ИФН-І индекса (повышение в 10 раз и более), коренной житель республики Саха (Якутия). При отборе генетических вариантов мы руководствовались критериями популяционной частоты. Отобраны варианты с частотой редкого аллеля (MAF) не менее 0,5% (0,005).

Один или более генетический вариант (таблица 1), которые потенциально могли быть ассоциированы с развитием СКВ, имели 56,9% пациентов. Всего обнаружено 36 различных генетических вариантов.

Наиболее часто обнаруживались варианты генов, которые участвуют в распознавании нуклеиновых кислот и передаче сигнала в интерферон-І-регуляторной системе - 21/36 (58,3%). Обнаружено 5 вариантов в генах системы комплемента. Остальные варианты были обнаружены в генах, ответственных за передачу сигнала в NF-кappa-В сигнальной системе (*CASP8*, *TNFAIP3*), конвертирование двусpirальной РНК (*ADAR*) и в белке тирозин фосфатазы (*PTPN11*, *PTPN22*).

Семейный анамнез по СКВ был отягощен у 8 пациентов, из них два пациента (№1,2) - монозиготные братья-близнецы с идентичным редким генетическим вариантом в гене *RNASEL*. У трех пациентов обнаружены аналогичные родственникам с СКВ генетические варианты.

У 9 из 14 пациентов якутского происхождения было обнаружено 12 редких генетических вариантов в различных генах. Примечательно, что 3 пациента имели идентичную патогенную мутацию в гене *PTPN22* с.1127C>T, а 2 пациента имели патогенный вариант в гене *TREX1* с.-26-1G>A. Вероятно, варианты генов *TREX1* и *PTPN22* являются характерными для якутской популяции. Требуется анализ данных генов в более широкой выборке пациентов.

Ювенильный дерматомиозит

В исследование включено 15 пациентов с ЮДМ, 1 пациент из которых имел перекрестный синдром (ЮДМ + системная склеродермия). Преобладали девочки – 10 пациентов. Медиана возраста пациентов на момент включения в исследование составила 8,8 (5,3;10,8) лет. Медиана дебюта заболевания – 6,2 (3,6;7,6 лет). Все пациенты на момент дебюта заболевания имели классическое кожное поражение (папулы Готтрана на разгибательной поверхности суставов, эритема лица), характерное для ЮДМ, и мышечную слабость. У 10 пациентов имела место серопозитивность по антинуклеарному фактору. Обнаружены следующие аутоантитела: SRP (n=2), SRF (n=2), SAA (n=4), PM-Scl (n=2), Jo-1 (n=1), CENP-В (n=2), Ku (n=1).

На основании результатов ИФН-І индекса пациенты были разделены на 2 группы: с повышенным ИФН-І индексом (n=12) и нормальным ИФН-І индексом (n=3). Медиана показателя активности мышечного поражения CMAS была ниже в группе с повышенным ИФН-І индексом по сравнению с группой с нормальным уровнем ИФН-І индекса (35 vs 46, p=0,07).

Таблица 1—Характеристика пациентов с СКВ с редкими генетическими вариантами

№	Вариант гена	MAF (GnomAD)	Патогенность		Критерии отбора	Клиническая характеристика	ИФН-І индекс
			(Clin Var)	(ACMG)			
1	<i>RNASEL</i> NM_021133 c.1880A>G(p.K627R)	0,0005	HC	VUS	Семейный анамнез	Артериальный тромбоз, поражение кожи, почек	9,9
2	<i>RNASEL</i> NM_021133 c.1880A>G(p.K627R)	0,0005	HC	VUS	Семейный анамнез	прeСКВ: сыпь, высокая иммунологическая активность	10,0
3	<i>DDX58</i> NM_014314 c.2590_2591insTTCT (p.C864Ffs*9)	0,0006	HC	BП	Высокая активность, высокий ИФН-І индекс	Поражение кожи, почек, суставов, системы крови, серозит	21,0
4	<i>RNASEH2BNM</i> 024570 c.295C>T (p.H99Y)	-	HC	VUS	Высокая активность, высокий ИФН-І индекс	Поражение кожи, почек, системы крови	26,5
5	<i>TLR3</i> NM_003265 c.1311C>A (p.D437E)	-	HC	VUS	Ранний дебют	Поражение кожи, суставов, системы крови, лимфопролиферативный синдром	14,4
6	<i>C1Q1A</i> NM_015991 c.334C>T (p.Q112X) homozygous	-	HC	BНП	Признаки ИДС, высокий ИФН-І индекс	Поражение кожи и слизистых, алопеция, поражение ЦНС	38,0
7	<i>CRI</i> NM_000573 c.1716G>T(p.Q572H)	-	HC	VUS	Тяжелое почечное поражение	АНФ (-) СКВ: поражение почек, панцитопения, поражение ЦНС, синдром «сухого» глаза	3,8
	<i>TLR1</i> NM_003263 c.893C>T (p.S298F)	0,00078	HC	BНП			
8	<i>DNASE1</i> NM_005223 c.460C>G (p.P154A)	0,002	HC	НП	Высокий ИФН-І индекс	Поражение кожи, суставов, высокая иммунологическая активность	22,3
	<i>CRI</i> NM_000573 c.1716G>T(p.Q572H)	-	HC	VUS			
9	<i>TNFAIP3</i> NM_001270507 c.2364G>A (p.M788I)	-	HC	VUS	Высокая активность, высокий ИФН-І индекс	Поражение кожи, почек, сердца, суставов, панцитопения, полисерозит	24,8
10	<i>NLRP14</i> NM_176822 c.606delG (p.G203Afs*21)	0,00005775	HC	BП	Высокая активность, высокий ИФН-І индекс, ЯП	Поражение кожи, суставов, почек, системы крови, ЦНС, легких	24,7
11	<i>IFI35</i> NM_005533.5 c.541_542del (p.Val181fs*) Унаследован от отца	0,001	HC	BП	Семейный анамнез	Поражение кожи, суставов, почек, системы крови	0,9

12	<i>CASP8</i> NM 001372051.1 c.892A>G (p.I298V)	0,000592	VUS	VUS	Семейный анамнез, высокий ИФН-І индекс	Поражение кожи, ПЖК, высокая иммунологическая активность	24,5
13	<i>TMEM173</i> NM 198282 c.1013delA (p.K338Rfs*8)	0,000043	НС	ВП	Высокая активность	Поражение кожи, слизистых, АФС	12,2
14	<i>RNASEH2C</i> NM 032193 c.268_270del (p.K90del) homozygous	0,003	ВНП	ВП	Высокая активность, ЯП	Поражение кожи, слизистых, системы крови, почек	4,02
15	<i>CRI</i> NM 000573 c.313C>T (p.R105C)	0,007	НС	НП	прeCKB + синдром Шегрена, высокий ИФН-І индекс	Сухость глаз, слизистых, поражение суставов, высокая иммунологическая активность	16,0
16	<i>PTPN11</i> NM 002834 c.226G>A (p.Glu76Lys)	-	П / ВП	П	СКВ + гемобластоз, синдром активации макрофагов	Панцитопения, высокая иммунологическая активность	8,5
17	<i>RAB44</i> NM 001257357.2 c.214A>T (p.Lys72*)	0,001	НС	ВП	Ранний дебют, прeCKB, семейный анамнез	Поражение кожи, суставов, высокая иммунологическая активность	
	<i>TLR8</i> NM 138636.5 c.1172T>C (p.M391T) *унаследованы от матери с СКВ	0,000036	НС	VUS			
18	<i>IRF5</i> NM 001098629 c.389C>T (p.S130F) Аналогичная мутация у тети по материнской линии с СКВ	-	НС	VUS	Семейный анамнез	Поражение системы крови, высокая иммунологическая активность	
19	<i>IFNAR2</i> NM 001289125 c.C1451T (p.P484L) *унаследована от матери с СКВ	0,0000197	VUS	VUS	Семейный анамнез	Поражение кожи, суставов, ЦНС	0,9
20	<i>IFIH1</i> NM 022168 c.1879G>T (p.E627X)	0,003	НП/ ВНП	НП	Высокий ИФН-І индекс, высокий ИФН-І индекс	Поражение кожи, системы крови, высокая иммунологическая активность	20,2
21	<i>TREX2</i> NM 080701.3 c.176A>G (p.K59R)	0,00057	НС	ВНП	Семейный анамнез, высокий ИФН-І индекс	Поражение кожи, суставов, почек, ЦНС	35,1
22	<i>CR2</i> NM 001006658.3 c.641G>A (p.Arg214His)	0,0003	ВНП	ВНП	Семейный анамнез, высокий ИФН-І индекс	Поражение кожи, суставов, системы крови	28,5

	<i>IFI44</i> NM_006417.5 c.163-2A>G	0,000007	НС	ВП			
23	<i>PTPN22</i> NM_015967 c.1127C>T (p.T376I)	0,0000131	НС	VUS	Высокая активность, ЯП	Поражение кожи, системы крови	
24	<i>RNASEH2B</i> NM_024570 c.794T>C (p.F265S)	-	НС	VUS	Высокая активность, ЯП	Поражение кожи, алопеция, кальцинаты печени	
25	<i>SAMHD1</i> NM_015474 c.428G>A (p.R143H)	0,00000657	ВП	П	ЯП	Поражение суставов, алопеция, высокая иммунологическая активность	
26	<i>DNASE1L3</i> NM_004944 c.288C>A (p.N96K)	0,007	НС	НП	ЯП	Поражение кожи, слизистых, суставов	
	<i>PTPN22</i> NM_015967 c.1127C>T (p.T376I)	0,0000131	НС	VUS			
27	<i>TREX1</i> NM_033629.6: c.-26-1G>A	0,000021	П	ВП	Высокая активность, ЯП	Поражение кожи, суставов, ЦНС, системы крови	2,9
28	<i>ADAR</i> NM_001111 c.643G>A (p.G215S)	0,00004	VUS	VUS	ЯП	Поражение кожи, слизистых, суставов, системы крови, АФС	
	<i>TREX1</i> NM_033629.6: c.-26-1G>A	0,000021	П	ВП			
	<i>PTPN22</i> NM_015967 c.1127C>T (p.T376I)	0,0000131	НС	VUS			
29	<i>TLR1</i> NM_003263 c.1009C>T (p.R337C)	0,000046	НС	ВНП	Высокая активность, ЯП	Поражение кожи, сердца, мышц, суставов	

Аббревиатуры: dbSNP (The Single Nucleotide Polymorphism Database) - база данных однонуклеотидных полиморфизмов; rs (Reference SNP)- полиморфизмов по референсному сиквенсу человека; MAF- частота минорного аллеля; GnomAD (The Genome Aggregation Database)- база данных с агрегированными сведениями о геномах; ClinVar- База данных утверждений о клинической значимости и фенотипических проявлениях вариантов нуклеотидной последовательности; ACMG (the American College of Medical Genetics) – база данных американской коллегии медицинской генетики; VUS (variants of unknown significance) - варианты с неизвестной значимостью, ВП- вероятно патогенный, ВНП- вероятно непатогенный, НП- непатогенный, П- патогенный, НС- нет сведений, ЯП- якутское происхождение

Только пациенты с повышенным уровнем ИФН-І индекса достоверно имели кожное поражение в активной стадии. Показатель активности кожного поражения САТ составил 3 (2;6) и 0 (0;0) в группах с повышенным и нормальным ИФН-І индексом соответственно.

ИФН-І индекс был исследован в динамике у 9 пациентов, которые проходили регулярное обследование и лечение в нашей Клинике. Интервал между измерениями ИФН-І индекса составил 8 (5;9) месяцев. Было обнаружено снижение ИФН-І индекса у всех пациентов с исходно высоким показателем ИФН-І индекса (7 пациентов), при этом снижение ИФН-І индекса до уровня нормальных значений зарегистрировано у 2/7 (28,6 %) пациентов. Двое пациентов с исходно нормальным уровнем ИФН-І индекса в динамике не имели значительных изменений, на момент повторного анализа ИФН-І индекс по-прежнему находился в пределах нормальных значений. Снижение ИФН-І индекса в динамике было ассоциировано со снижением клинических показателей активности заболевания (табл.2). Обнаружена достоверная положительная корреляционная связь между активностью ЮДМ и показателями ИФН-І индекса, как при исходном исследовании ($r=0,577$; $p=0,024$), так и при исследовании в динамике ($r=0,707$; $p=0,003$).

Таблица 2 – Показатели ИФН-І индекса, его компонентов, параметров активности заболевания в динамике

ИФН индекс и его компоненты	Исходное значение	Значение в динамике	p
ИФН-І индекс, УЕ	8,8 (2,0;20,3)	4,2 (1,3;10,0)	0,011
IFI44	18,3 (2,9;34,8)	4,7 (2,1;14,9)	0,015
IFI44L	27,2 (3,0;54,8)	7,1 (2,4;25,2)	0,015
IFIT3	5,1 (1,5;15,5)	3,5 (0,9;7,7)	0,021
LY6E	4,7 (1,2;14,7)	1,5 (0,9;8,8)	0,015
MX1	6,1 (2,0;14,8)	4,0 (1,3;9,9)	0,021
CMAS, баллы	38 (28;46)	46 (44;48)	0,013
CAT-а, баллы	3 (1;5)	0 (0;1)	0,018

В связи с рецидивирующими кожным поражением и неэффективностью лечения 3 пациента получали терапию блокаторами янус-киназ (тофацитиниб). Частичный эффект достигнут у двух пациентов, полный ответ у одного пациента. При этом у пациентов с частичным эффектом наблюдалось снижение, но не нормализация уровня ИФН-І индекса (с 33,75 до 10,25 УЕ и с 44,57 УЕ до 10,82 УЕ (нормальное значение <2 УЕ)). Тогда как у пациента с полным ответом отмечено снижение ИФН-І индекса до нормальных цифр (с 10,8 УЕ до 1,2 УЕ). ИФН-І индекс может рассматриваться как дополнительный маркер оценки эффективности терапии блокаторами янус-киназ.

Полноэкзомное секвенирование генома было проведено 5 пациентам. Показаниями к проведению исследования явились высокий ИФН-І индекс, рецидивирующее течение заболевания, необычная клиническая картина. У одного из пациентов обнаружен редкий ($MAF= 0,0001$) вероятно непатогенный (согласно критериям ACMG) вариант в гене *NLRP12* с.154G>A (p.G52S).

У трех пациентов (все мальчики) обнаружены варианты генов, которые кодируют звенья сигнального пути интерферонов I типа (табл.3)

Таблица 3 – Характеристика пациентов с ЮДМ и генетическими вариантами, кодирующими звенья сигнального пути интерферонов I типа

№	Генетический вариант	Клиническая характеристика	ИФН-І индекс
1	DNASE1L3 c.616C>T (p.R206C) MAF = 0.07 ACMG: benign	Классический вариант ЮДМ. Дебют в 5,5 лет. Достигнута ремиссия. На фоне отмены терапии - обострение.	24,4
2	DNASE1L3 c.244G>C (p.G82R) MAF = 0.00894 ACMG: benign	Дебют болезни в 14 лет. ЮДМ с преимущественным кожным поражением и остеоартритом коленных суставов.	15,5
	IFIH1c.1784G>A (p.R595H) MAF = 0.0000855 ACMG: benign		
3	IRF6c.1363A>C (p.T455P) MAF not reported ACMG: VUS	Дебют болезни в 6 лет. Невыраженное кожно-мышечное поражение, распространенные кальцинаты верхних и нижних конечностей.	20,3

Аббревиатуры: MAF- частота минорного аллеля; GnomAD- база данных с агрегированными сведениями о геномах; benign- непатогенный вариант; ACMG- база данных американской коллегии медицинской генетики; VUS) - варианты с неизвестной значимостью; not reported- ранее не описана.

Интерферонопатии

В группу пациентов с интерферонопатиями I типа включено 5 пациентов, все девочки (табл.4). Все пациенты, у которых исследовался ИФН-І индекс (4/5 пациентов), имели повышение показателя в 5 и более раз. Все пациенты имели варианты генов, связанные с ИФН-І сигнальной системой. Четыре пациента удовлетворяли предварительным клиническим критериям интерферонопатии I типа. Все пациенты имели лихорадку, ливидоидную сыпь, которые не включены в критерии. Терапия блокаторами янус-киназ была эффективна у 4/5 пациентов.

Таблица 4 – Характеристика пациентов с интерферонопатиями

№	Диагноз	Симптомы	Лечение	ИФН-І индекс	Ген	КК (+/-)
1	CANDLE	Дебют в 3 мес., лихорадка, сыпь, липодистрофия, васкулопатия, артрит, судороги, лицевой дисморфизм	КС, ЭТА, РТХ, КАН, ТОФ	-	PSMD5 (srv)	+
2	CANDLE-подобный синдром	Дебют в 3 мес, лихорадка, панникулит, сыпь, лицевой дисморфизм	КС, КАН, ТЦ, ТОФ	10	RNASEH2B	-
3	АГС6	Дебют в 1,5 мес, отставание ПМР, лихорадка, сыпь, миозит, кальцификаты БГ	КС, МТХ, ТОФ	24	SAMHD1 (hom)	+
4	НДИФП	Дебют в 6 лет, лихорадка, сыпь, панникулит, гепатит	КС, ММФ, ТОФ	11	IFIH1 (comp-het)	+
5	НДИФП	Дебют в 5 лет, лихорадка, сыпь, миозит	КС, ЭТА, ТЦ	20	IRF7 (hom)	+

Аббревиатуры: CANDLE- хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры, comp-het- компаунд-гетерозиготный вариант, hom- гомозиготный вариант, srv- сплайсинг-вариант, АГС6- Айкарди-Гуттерес синдром 6 тип, БГ- базальные ганглии, НДИФП- недифференцированная интерферонопатия, ИФН-І индекс (норма 0,5-1,9 УЕ), КАН-канакинумаб, КК- клинические критерии интерферонопатии, КС- кортикостероиды, ММФ- миофенолата мофетил, МТХ-метотрексат, РТХ- ритуксимаб, ТОФ-тофацитиниб, ТЦ- тоцилизумаб, ЭТА-этанарцепт

На основании результатов исследования разработан алгоритм диагностики с использованием ИФН-І индекса (рис.2).

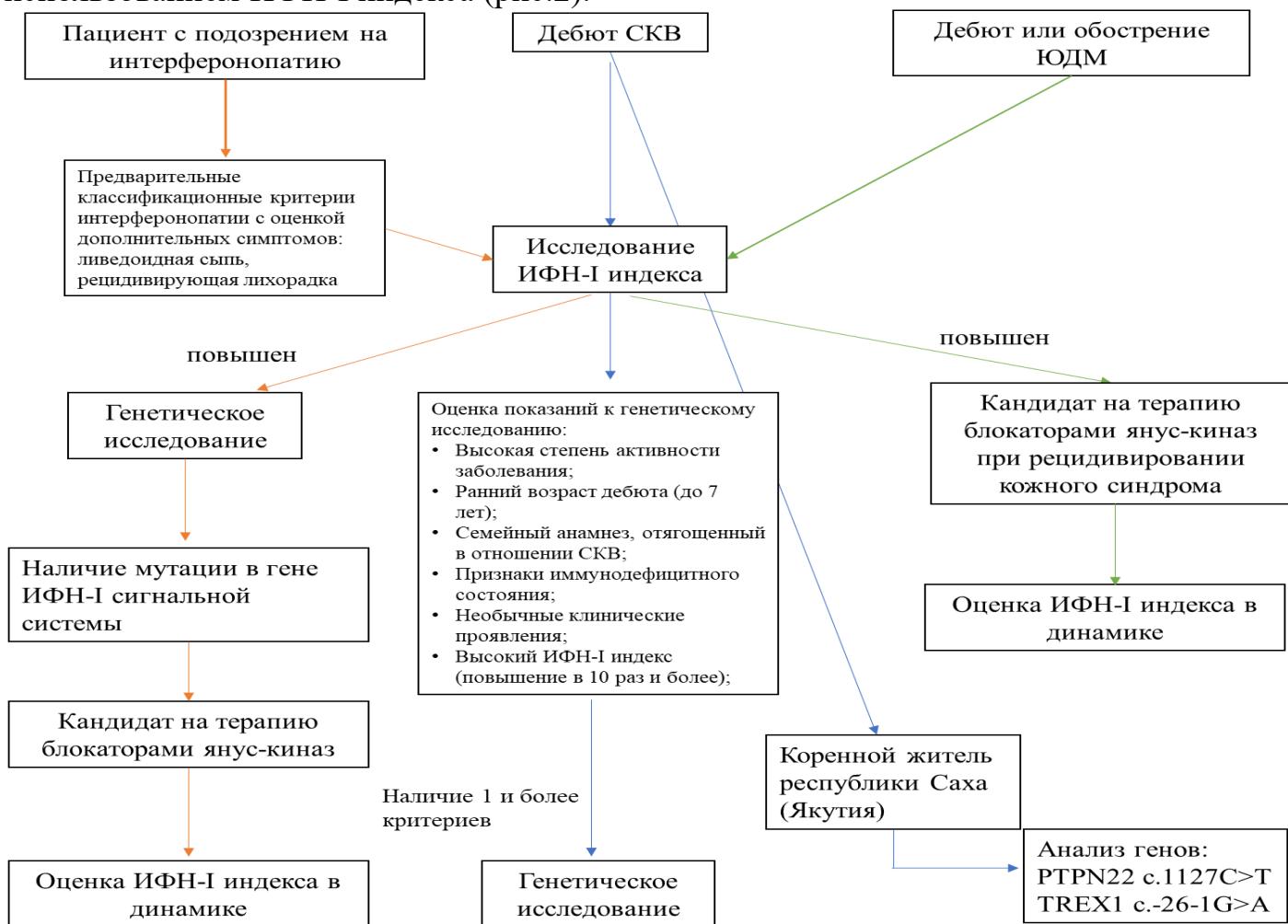


Рисунок 2 – Алгоритм диагностики ревматических заболеваний у детей на основании исследования ИФН-І индекса

ВЫВОДЫ

- Установлено, что системная красная волчанка, ювенильный дерматомиозит и интерферонопатии характеризуются гиперактивацией сигнальной системы интерферонов I типа. Выявлено, что гиперэкспрессия отдельных интерферон-регулируемых генов вносит вклад в развитие определенных клинико-лабораторных проявлений у пациентов с СКВ. ИФН-І индекс у пациентов с СКВ коррелирует с лейкопенией, лимфопенией, тромбоцитопенией, кожными проявлениями (феномен Рейно и ливедоидная сыпь). Лейкопения и поражение кожи у пациентов с СКВ ассоциирована с гиперактивацией интерферон-регулируемых генов IFI44, IFI44L, тогда как гипокомплементемия с гиперактивацией IFIT3, LY6E, MX1. Доказано, что ИФН-І индекс коррелирует с активностью кожного поражения у пациентов с ЮДМ. Установлена взаимосвязь между типичными для интерферонопатии клиническими проявлениями и активностью ИФН-І индекса.
- При исследовании ИФН-І индекса в динамике у пациентов с ревматическими заболеваниями обнаружено, что ИФН-І индекс не показывает отчетливой взаимосвязи с известными шкалами активности СКВ. Установлено, что ИФН-І

индекс более точно отражает активность ЮДМ как при стартовом исследовании, так и в динамике заболевания. ИФН-І индекс может использоваться как биомаркер ответа на терапию ингибиторами янус-киназ у пациентов с ЮДМ.

3. Показано, что цитокиновый профиль пациентов с СКВ характеризуется повышением молекул IL-10, IP-10 и IL1RA. У пациентов с СКВ с высоким уровнем ИФН-І индекса выше уровни таких цитокинов, как ИФН- α и ИЛ-12-p40 по сравнению с пациентами с СКВ с нормальным уровнем ИФН-І индекса, что свидетельствует об активации как ИФН-І, так ИФН-ІІ сигнальных систем у данных пациентов. Установлены взаимосвязи между уровнями цитокинов и ИФН-І индексом, его компонентами, а также клинико-лабораторными проявлениями у пациентов с СКВ.
4. Установлено, что более половины детей с СКВ имеют редкие генетические варианты, которые могут быть ассоциированы с развитием СКВ. Наиболее часто эти варианты затрагивали гены, участвующие в распознавании нуклеиновых кислот и передаче сигнала в интерферон-регуляторной системе (58%), кодирующие звенья системы комплемента (14%). Подавляющее большинство пациентов с СКВ (90%) и подтвержденными мутациями имеют повышенный ИФН-І индекс. Выявлено, что варианты генов TREX1 и PTPN22 чаще встречались исключительно у коренного населения Республики Саха (Якутия) с СКВ и могут рассматриваться как специфичные для якутской популяции пациентов с СКВ.
5. Пациенты с интерферонопатиями характеризовались гиперактивацией сигнальной системы интерферонов I типа. Обнаружены ранее не описанные вероятно патогенные варианты IFIH1 и IRF7 у пациентов с недифференцированными интерферонопатиями, варианты PSMD5 и RNASEH2B у пациентов с CANDLE-подобным фенотипом. Описан случай синдрома Айкарди-Гутьерес с ранее неописанным вариантом SAMHD1.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с СКВ и ЮДМ в дебюте заболевания или при обострении рекомендовано определение уровня ИФН-І индекса. Пациенты с высоким уровнем ИФН-І индекса требуют тщательного клинико-лабораторного наблюдения в связи с высоким риском хронизации или рецидивирующего течения заболевания, более высокой активности и менее благоприятного исхода болезни. Пациенты с ЮДМ с высоким уровнем ИФН-І индекса имеют риск рецидивирования кожного поражения и являются кандидатами для применения блокаторов янус-киназ.
2. Пациентам с такими факторами, как отягощенный семейный анамнез по СКВ и системным ревматическим заболеваниям, ранний дебют заболевания, необычные клинические проявления, тяжелое течение заболевания, высокий уровень ИФН-І индекса, рекомендовано проведение клинического секвенирования экзома или полноэкзомного секвенирования.
3. При сочетании таких признаков, как ранний дебют заболевания, рецидивирующая лихорадка, сыпь по типу узловатой эритемы, феномен Рейно, васкулопатия, миопатия и артропатия, поражение ЦНС, легких, липодистрофия, а также отсутствии выраженных нарушений аутоиммунитета рекомендовано использование предварительных классификационных клинических критериев интерферонопатии I типа и определение уровня ИФН-І индекса. При высоком

уровне ИФН-І индекса и подозрении на интерферонопатии I типа рекомендовано выполнение клинического секвенирования экзома или полноэкзомного секвенирования генома.

4. Ингибиторы янус-киназ могут рассматриваться в качестве терапии для пациентов с интерферонопатиями I типа при высоком уровне ИФН-І индекса и/или наличии мутации в генах, кодирующих звенья сигнального пути ИФН I типа. Рекомендовано использование ИФН-І индекса для оценки эффективности терапии ингибиторами янус-киназ в совокупности с клинико-лабораторными параметрами активности, цитокиновым и хемокиновым профилем.
5. Необходимо учитывать такие факторы как повышенный ИФН-І индекс и наличие вариантов гена, ответственных за развитие СКВ, в программах терапии системной красной волчанки с расширенными показаниями для генно-инженерной анти-В-клеточной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, определенных перечнем ВАК:

1. Раупов, Р.К. Анализ активности сигнального пути интерферона-І у детей с системной красной волчанкой: результаты пилотного проспективного исследования/**Р.К. Раупов**, Е.Н. Суспицын, Э.М. Калашникова, Р.С. Мулкиджан, А.В. Космин, В.И. Нижник, Е.М. Кучинская, Н.А. Любимова, М.М. Костик// **Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.** – 2021 – Т. 100, № 3. - С.77-88. (**ВАК, Scopus**)
2. Раупов, Р.К. Синдром дефицита мевалонаткиназы у ребенка раннего возраста: ключевые аспекты диагностики и лечения/**М.Ф. Дубко, Р.К. Раупов, М.А. Канева, Е.Н. Суспицын, М.М. Костик** // **Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.** – 2021 – Т. 100, № 2. - С.276-283. (**ВАК, Scopus**)
3. Раупов, Р.К., Анализ профиля экспрессии интерферонзависимых генов для дифференциальной диагностики заболеваний иммунной системы (обзор литературы)/**Е.Н. Суспицын, Р.К. Раупов, Е.М. Кучинская, М.М. Костик** // **Клиническая лабораторная диагностика.** – 2021 – Т. 66, № 5. - С.279-284. (**ВАК, Scopus**)
4. Раупов, Р.К. Современные представления о моногенных интерферонопатиях I типа / **Р.К. Раупов, Е.Н. Суспицын, М.М. Костик** // **Лечение и профилактика.** – 2022 – Т. 12, №2. С 46-56. (**ВАК**).
5. Raupov, R.K. Simultaneous Onset of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus in Twin Brothers: Case Report/ **R.K. Raupov, E.N. Suspitsin, A.I. Imelbaev, M.M. Kostik**// **Frontiers in pediatrics.** – 2022. – vol. 10 929358. (**Scopus, Q1**).
6. Raupov, R.K. The Safety and Efficacy of Tofacitinib in 24 Cases of Pediatric Rheumatic Diseases: Single Centre Experience/ **M.M. Kostik, R.K. Raupov, E.N. Suspitsin, E.A. Isupova, E.V. Gaidar, T.V. Gabrusskaya, M.A. Kaneva, L.S. Snegireva, T.S. Likhacheva, R.S. Miulkidzhan, A.V. Kosmin, A.V. Tumakova, V.V. Masalova, M.F. Dubko, O.V. Kalashnikova, I. Aksentijevich, V.G. Chasnyk**// **Frontiers in pediatrics.** – 2022. – vol. 10 820586. (**Scopus, Q1**).
7. Raupov, R. K. An unusual case of enterovirus infection with polymyositis and severe necrotizing retinovasculitis in a 10-year-old boy/ **R.K. Raupov, T.N. Nikititina, C.**

- Pilkington, M.M. Kostik// **Rheumatology (Oxford, England)**. – 2022 – 61(4), e97–e99. (Scopus, Q1).
8. Raupov, R. K. Standard and increased canakinumab dosing to quiet macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis/ M.M. Kostik, E.A. Isupova, K.E. Belozerov, T.S. Likhacheva, E.N. Suspitsin, R.K. **Raupov**, V.V. Masalova, I.A. Chikova, M.F. Dubko, O.V. Kalashnikova, V.G. Chasnyk, R.Q. Cron// **Frontiers in pediatrics**. – 2022. – vol. 10 894846. (Scopus, Q1).
 9. Раупов, Р.К. Изучение активности интерферонового пути у детей с системной красной волчанкой/ Р.К. Раупов, Е.Н. Суспitsин, М.М. Костик//Педиатрическая фармакология– 2021 – Т. 18, № 2. - С.149.
 10. Raupov, R. Cross-sectional analysis of interferon signature in pediatric systemic lupus erythematosus/ R. Raupov, E. Suspitsin, E. Kalashnikova, N. Lybimova, E. Kuchinskaya, R. Mulkidzhan, A. Kosmin, M. Kostik//Annals of the Rheumatic Diseases. – 2021. – 80:246-247.
 11. Raupov, R.K. Tofacitinib treatment in children with rheumatic diseases: single-center experience./ M. Kostik, R. Raupov, E. Suspitsin, E. Isupova, T. Gabrusskaya, M. Dubko, L. Snegireva, V. Masalova, T. Ermachenkova, L. Sorokina, T. Likhacheva, E. Gaidar, O. Kalashnikova, V. Chasnyk//Annals of the Rheumatic Diseases. – 2021– 80:247-248.
 12. Raupov, R.K. Interferon signature in children with chronic non-bacterial osteomyelitis and its dynamic after bisphosphonates treatment/ M. Kostik M, R. Raupov, R. Mulkidzhan, A. Kosmin, E. Suspitsin//Annals of the Rheumatic Diseases. – 2021– 80:1036.
 13. Raupov, R.K. Heterozygous IFIH-1 and DDX58 variants detected in children with immuno-mediated diseases/ R. Raupov, E. Suspitsin, R. Mulkidzhan, M. Kostik //Annals of the Rheumatic Diseases. – 2022– 81:993.
 14. Raupov, R.K. Analysis of interferon type I signature in juvenile dermatomyositis/ R. Raupov, E. Suspitsin, R. Mulkidzhan, M. Kostik//Annals of the Rheumatic Diseases. – 2022– 81:993-994.
 15. Raupov, R.K. Analysis of 38 cytokines profile in children with systemic lupus erythematosus/ R. Raupov, E. Suspitsin, O. Kalinina, E. Zaikova, E. Kalashnikova, M. Kostik//Annals of the Rheumatic Diseases. – 2022– 81:1734.
 16. Raupov, R.K. Safety and efficacy of Rituximab in patients with juvenile systemic lupus erythematosus: the preliminary data of retrospective cohort study/ E. Kalashnikova, R. Raupov, N. Lybimova, E. Kuchinskaya, O. Kalashnikova, V. Chasnyk, T. Kornishina, L. Snegireva, E. Gaidar, V. Masalova, E. Isupova, M. Kaneva, M. Dubko, T. Likhacheva, L. Sorokina, M. Kostik//Annals of the Rheumatic Diseases. – 2022– 81:997.
 17. Raupov, R.K. Interferon score in patients with juvenile dermatomyositis/ R.Raupov, E.Suspitsin, R.Mulkidzhan, M.Kostik// Pediatric Rheumatology. – 2021. – 19(Suppl1):P222
 18. Raupov, R.K. IFN-I score evaluation and genetic analysis in 40 pediatric SLE patients: the preliminary data of cross-sectional study/R. Raupov, E. Suspitsin, R. Mulkidzhan, E. Kalashnikova, N. Lubimova, E. Kuchinskaya, A. Kosmin, M. Kostik // Pediatric Rheumatology. – 2021. –19(Suppl1):P258