

## ЛЕКЦИЯ

## АА-амилоидоз при аутовоспалительных заболеваниях

В.В. Рамеев, С.В. Моисеев, Л.В. Козловская

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

**Для корреспонденции:**  
В.В. Рамеев. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. vvrameev@mail.ru.

**Для цитирования:**  
Рамеев В.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В. АА-амилоидоз при аутовоспалительных заболеваниях. Клин фармакол тер 2021;30(4): 52-61 [Rameev V, Moiseev S, Kozlovskaya L. AA amyloidosis in autoinflammatory diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021; 30(4):52-61 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-4-52-61.

АА-амилоидоз (вторичный) развивается при воспалительных заболеваниях различной природы, так как предшественником АА-амилоида является сывороточный острофазовый белок SAA, содержание которого в крови увеличивается при воспалении. На протяжении последних десятилетий роль хронических инфекций и ревматоидного артрита в этиологии АА-амилоидоза значительно снизилась, что отражает повышение эффективности лечения этих заболеваний. В то же время в структуре причин АА-амилоидоза увеличилась доля аутовоспалительных заболеваний (АВЗ), как моногенных (периодическая болезнь, криопиринопатии и др.), так и полигенных (анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, болезнь Стилла взрослых и др.). Особенностью АВЗ является нарушение механизмов врожденного иммунитета, которые могут играть роль и в патогенезе заболеваний, которые считают аутоиммунными. Необходимое условие профилактики развития и прогрессирования АА-амилоидоза при АВЗ — подавление воспаления, в том числе субклинического, биомаркерами которого являются С-реактивный белок, ферритин, фибриноген, SAA. С этой целью применяют различные лекарственные средства, в том числе генно-инженерные биологические препараты, выбор которых определяется особенностями патогенеза АВЗ.

**Ключевые слова.** АА-амилоидоз, SAA, аутовоспалительные заболевания.

Оснoвателами теории воспаления являются Илья Ильич Мечников и Пауль Эрлих, которые получили в 1908 г. Нобелевскую премию за работы в этой области. Однако до этого оба исследователя вступали в острую полемику друг с другом. И.И. Мечников в своем цикле

“Лекций о сравнительной патологии воспаления” [1] на многочисленных примерах от простейших до позвоночных доказывал, что самый “*существенный источник, “primum movens” (движущая сила — от лат.)*, *воспаления состоит в фагоцитарной реакции животного организма*”, в то время как сосудистая реакция (*dolor, calor, rubor, tumor, functio laesa*) призвана лишь обеспечить эффективную миграцию клеток фагоцитоза в зону повреждения. П. Эрлих оппонировал ему, утверждая, что главная роль в защите от инфекций принадлежит антителам крови, а фагоцитоз и в большей мере дегрануляция фагоцитов являются лишь вспомогательными эффекторными механизмами. Теория П. Эрлиха была поддержана и приобрела большой авторитет благодаря успехам вакцинации от опасных инфекций.

### Механизмы развития аутовоспалительных заболеваний

Практически на протяжении всего XX столетия доминировало мнение, что главным механизмом иммунитета является специфический иммунитет, обеспечиваемый продукцией антител или цитотоксическими эффектами Т-лимфоцитов, в то время как фагоцитозу отводилась лишь вспомогательная роль. Считалось, что главной задачей фагоцита является презентация антигенных детерминант патогена лимфоцитам, хотя многочисленные примеры указывали на то, что специфический иммунитет выполняет преимущественно информационную роль, координирует реакции по уничтожению внешних или внутренних патогенов, в то время как основные эффекторные реакции по уничтожению патогена возложены на механизмы врожденного иммунитета, преж-

де всего фагоциты. Так, образование иммунных комплексов в системе специфического иммунитета ведет к активации комплемента по классическому пути с образованием мембраноатакующего комплекса, инициирующего осмотический лизис клетки. Следует отметить, что система комплемента известна уже на ранних этапах эволюции, включая беспозвоночных животных, когда специфического иммунитета еще не было [2]. В системе врожденного иммунитета комплемент, в особенности его наиболее древний альтернативный каскад активации, функционирует преимущественно как система опсонизации патогена с последующей фиксацией на этом комплексе фагоцитов. У фагоцитов разных классов широко представлены три типа рецепторов к С3b-компоненту комплемента, активированному С3-конвертазой: CD35, CD11b/CD18, CD11c/CD18. Два последних рецептора относятся к семейству нейтрофильных, эозинофильных и макрофагальных интегринов, молекулярная эволюция которых началась задолго до формирования суперсемейства иммуноглобулинов и, более того, была основой для формирования самого иммуноглобулинового суперсемейства, включающего, помимо гаммаглобулинов сыворотки, также Т-клеточный рецептор, В-клеточный рецептор, главный комплекс гистосовместимости, CD4, CD8 и другие молекулярные системы специфического иммунитета [2]. Кроме того, в последние годы стало известно, что фагоциты способны инициировать активацию прообразов мембраноатакующего комплекса — газдермина D, олигомеры которого мигрируют в сторону мембраны клетки и формируют в ней широкие поры диаметром 10–15 нм с последующим набуханием и разрушением клетки (осмотический лизис клетки). Этот вариант клеточной смерти, получивший название пироптоза, индуцируется гиперэкспрессией интерлейкина (ИЛ)-1. Следует также отметить, что рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулинов возникают у миелоидных клеток на очень ранних этапах миелопоэза, в то время как В-лимфоциты приобретают способность к синтезу иммуноглобулинов лишь на последних этапах созревания.

Важно также обратить внимание, что в системе врожденного иммунитета имеется также прообраз цитотоксических Т-лимфоцитов в виде естественных киллеров, которые, в отличие от специфического иммунитета, работают также, как и вся система врожденного иммунитета — на основе генетически закрепленных типовых механизмов распознавания патогена. Таким образом, имеется достаточно косвенных данных, позволяющих предполагать, что система специфического иммунитета эволюционировала на основе уже имеющихся систем врожденного иммунитета не столько в направлении генерации новых эффекторных механизмов, сколько по пути более эффективного распознавания патогенов, причем преимущественно внутренних патогенов, мутировавших в процессе жизнедеятельности организма. А основную работу по элиминации патогена из внутренней среды организма по-прежнему выполняет система фагоцитов.

Наконец, в течение последних десятилетий были накоплены данные, указывающие на то, что существует целый класс заболеваний, развитие которых трудно объяснить классическими аутоиммунными механизмами, так как при этих заболеваниях не было обнаружено достаточных доказательств участия В- или Т-лимфоцитов. Аутоагрессия при этих заболеваниях обеспечивается исключительно на основе активации фагоцитов различных классов и на принципах функционирования системы врожденного иммунитета: восприимчивость к типовым молекулярным паттернам патогенов, генетическая закрепленность реакций, отсутствие иммунологической памяти о патогене. В 2000 г. такие заболевания было предложено называть аутовоспалительными (АВЗ).

В 1948 г. Н. Reimann [3] описал 6 наблюдений воспалительных синдромов, включающих периодическую лихорадку, доброкачественный пароксизмальный перитонит, циклическую нейтропению и перемежающуюся артралгию, которые объединил общим термином “периодическая болезнь” (ПБ). Основными критериями ее считали периодичность приступов и доброкачественность течения. В дальнейшем под ПБ стали подразумевать наследственное заболевание с аутосомно-рецессивной передачей, распространенное преимущественно среди народов, проживающих в бассейне Средиземного моря, главным образом среди армян, евреев-сефардов, а также арабов и турков [4–7]. По этой причине это заболевание в англоязычной литературе чаще именуют семейной средиземноморской лихорадкой.

Важным этапом, подтверждающим ранее сложившуюся генетическую концепцию, стал 1997 г., когда был клонирован ответственный за ПБ ген *MEFV* (Mediterranean FeVer) [8,9]. В том же году были идентифицированы 8 основных мутаций этого гена, который располагается в коротком плече 16 хромосомы [9–11]. Среди евреев-сефардов, выходцев из Испании, частота носительства *MEFV* составляет от 1:16 до 1:8 (при распространенности ПБ в этой популяции от 1:250 до 1:1000) [12]. Частота носительства среди евреев-ашкенази Южной Европы почти на 2 порядка ниже — 1:135 (при распространенности ПБ 1:73000). Доля носителей среди американских армян составляет 1:7 [13].

Еще до открытия гена, ответственного за развитие ПБ, стали накапливаться данные о том, что в патогенезе воспаления при этом заболевании не задействованы механизмы адаптивного иммунитета, а основным субъектом воспаления является нейтрофил. Так, в 1974 г. Л.В. Козловская [14] показала, что во время воспалительной атаки внутри нейтрофила резко снижается концентрация миелопероксидазы, и одновременно повышается ее концентрация в сыворотке крови. Эффективность лечения ПБ колицином, который блокирует микротубулярный аппарат фагоцитов, также косвенно подтверждает принципиальное значение фагоцитов и, в первую очередь, нейтрофилов в реализации воспаления при этом заболевании. Окончательно

эти представления были обоснованы после обнаружения гена *MEFV*, кодирующего белок пирин, или маренострин (от латинского *Mare Nostrum* – Средиземное море) [8,9]. Пирин взаимодействует с белками ASC и CARD и контролирует формирование ядра инфламмосомы – устойчивого к ферментативному расщеплению макромолекулярного белкового комплекса в цитоплазме клеток, необходимого для активации провоспалительных цитокинов. В настоящее время выделяют 8 основных типов инфламмосом, которые обычно представляют собой конгломерат сенсора, адапторной и эффекторной молекул. В качестве эффектора выступают различные типы каспаз, адапторной молекулой во всех случаях является ASC (*apoptosis associated speck-like protein* – протеин подобный пятну, ассоциированный с апоптозом). Многообразие и номенклатура инфламмосом определяется различиями сенсорных молекул [15]. Активация инфламмосом, в том числе пириновой, приводит к гиперэкспрессии ИЛ-1 $\beta$  за счет активации каспазы-1 [16,17].

Экспрессия *MEFV* происходит почти исключительно в гранулоцитах и не наблюдается в лимфоцитах и моноцитах [8]. Не обнаруживают экспрессии гена и в других тканях. Согласно основной гипотезе пирин является базовым регулятором воспалительного ответа нейтрофилов. Таким образом, воспаление при ПБ реализуется без участия лимфоцитов, только за счет вовлечения фагоцитов (в основном нейтрофилов) системы врожденного иммунитета.

Клинические проявления ПБ наиболее четко очерчены по сравнению с другими периодическими синдромами и были подробно проанализированы уже в работах Е. Sohar и соавт. (1967) [18], а в нашей стране – О.М. Виноградовой (1964, 1973) [4], В.А. Аствацатрян и соавт. [19]. Клиническая картина болезни складывается из периодических приступов лихорадки в сочетании с абдоминалгиями (у 91% больных), торакалгиями (у 57%), артралгиями (у 45%) и другими, более редкими, проявлениями [20,21]. У большинства пациентов возникают симптомы раздражения брюшины, сочетание которых с лихорадкой, нейтрофильным лейкоцитозом и повышением маркеров острой фазы воспаления делает перитонит трудно отличимым от бактериального перитонита, поэтому многим пациентам выполняют неоправданные лапаротомии. Характерным признаком болезни, имеющим диагностическое значение, является стереотипность приступов. Пациенту, как правило, без труда удается отличить боль и лихорадку, вызванные приступом болезни, от подобных симптомов другого генеза. Вследствие четко очерченных клинических проявлений ПБ ее диагностика, особенно при получении противоречивых результатов генетического исследования (гетерозиготное носительство или мутации неопределенного значения), возможна по клиническим критериям [22].

В настоящее время существуют эффективные методы лечения ПБ. С 1970 г. в практику вошел колхицин, который позволил не только предупреждать приступы

болезни, но также проводить лечение и профилактику АА-амилоидоза, что существенно улучшило прогноз больных. Механизм противовоспалительного действия колхицина связывают с торможением активности нейтрофилов вследствие блокады актино-миозинового цитоскелета – базовой транспортной системы фагоцитов, являющейся ведущей движущей силой при образовании фагосом и последующей дегрануляции. Вследствие этого уменьшается продукция ИЛ-1 $\beta$ . Ежедневный прием 1-1,5 мг колхицина позволяет проводить надежную профилактику приступов ПБ и амилоидоза. Терапевтическая доза при уже сформировавшемся амилоидозе составляет 2 мг/сут. По данным исследований, проводившихся в клинике им. Е.М. Тареева, колхицин эффективен даже у большинства больных с нефротическим синдромом [20].

Однако колхицин изначально неэффективен приблизительно у 15-20% больных ПБ. Преодолеть колхицино-резистентность в таких случаях позволяет применение ингибиторов ИЛ-1 $\beta$ , в частности канакинумаба, которые обеспечивают полный контроль скрытого субклинического воспаления и предотвращают развитие и прогрессирование АА-амилоидоза. Эти препараты способны также улучшить течение сопутствующих заболеваний и снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, который повышен у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями.

Подробный анализ клинической картины ПБ, модельного заболевания для всей группы АВЗ, позволяет выделить ряд общих для аутовоспаления клинических черт. Все АВЗ являются наследственными (моногенные заболевания) либо имеют очевидные генетические предпосылки (полигенные заболевания), что обосновывает так или иначе применение методов молекулярно-генетической диагностики для подтверждения диагноза. Клиническая картина этих заболеваний демонстрирует очевидный воспалительный комплекс, как правило включающий в себя лихорадку, кожные воспалительные элементы, артрит, боли в животе и другие серозиты [23]. Учитывая периодичность клинических проявлений, скрытая воспалительная реакция в межприступный период может быть пропущена, что, наряду с эпизодами выраженного экссудативного артрита, является главной предпосылкой развития АА-амилоидоза. По этой причине важной клинической задачей ведения таких пациентов является тщательный мониторинг маркеров хронического воспаления, что позволяет своевременно изменить терапию и назначить современные антицитокиновые средства для контроля воспаления. Среди таких биомаркеров следует выделить С-реактивный белок, ферритин и фибриноген. Более чувствительными, но менее доступными маркерами являются белок-предшественник амилоида SAA и маркер активации нейтрофилов S100A12. Учитывая, что существует множество причин для повышения уровня этих маркеров, следует подчеркнуть необходимость динамической оценки их уровня в крови. Указанием на персистирующий характер воспаления может быть ане-

мия хронического воспаления.

ПБ возглавляет группу моногенных аутовоспалительных заболеваний, сопровождающихся гиперпродукцией ИЛ-1 $\beta$  вследствие активации разных вариантов инфламмасом. Мутации могут затрагивать структуру самих компонентов инфламмасом – так называемые внутренние инфламмасомопатии. Помимо ПБ к этой подгруппе относятся пирин-ассоциированный нейтрофильный дерматоз, криопиринопатии, NLRC4-гемофагитарный синдром.

Криопиринопатии (или криопирин-ассоциированный периодический синдром) под названием синдрома Макла-Уэллса были впервые описаны в 1962 г. английскими исследователями Т. Muckle и М. Wells [24]. Болезнь передается по аутосомно-доминантному пути и начинается в детском или подростковом возрасте. Основные проявления криопиринопатий – приступы лихорадки, крапивница или отек Квинке, прогрессирующая глухота, впоследствии к этим симптомам нередко присоединяется амилоидоз почек. Описания синдрома Макла-Уэллса имелись и в отечественной литературе тех лет [25]. Впоследствии J. Black обнаружил связь эпизодов крапивницы с действием холода [26]. Это наблюдение продемонстрировало определенное сходство крапивницы при синдроме Макла-Уэллса с другим наследственным заболеванием – семейной холодовой крапивницей, также наследуемой по аутосомно-доминантному пути. В 1999 г. L. Cuisset и соавт. выявили ген, вызывающий развитие синдрома Макла-Уэллса и локализующийся в длинном плече 1 хромосомы (1q44) [27]. Этот ген, по данным Н. Hoffman и соавт. [28], был повинен также в развитии наследственной холодовой крапивницы. Результаты генетических исследований показали, что помимо синдрома Макла-Уэллса и наследственной холодовой крапивницы существует еще один клинический вариант криопиринопатии – NOMID (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) [29]. Этот наиболее тяжелый вариант криопиринопатии проявляется продолжительными приступами лихорадки, нейтрофильной уртикарной сыпью, артропатией, нейросенсорной тугоухостью, а также асептическим менингитом, который приводит к повышению внутричерепного давления и, как следствие, к гидроцефалии, хроническому отеку зрительного нерва и его атрофии, атрофии мозга. Больные с гидроцефалией часто имеют “типичное лицо” с выступающими лобными буграми, увеличенным объемом мозгового отдела черепной коробки и седловидным носом [30]. Типична задержка умственного развития, которая обусловлена несколькими причинами: перинатальным инсультом, воспалением головного мозга и его атрофией. У 30-40% больных NOMID развивается деформирующая артропатия из-за нарушения кальцификации эпифизов и чрезмерного роста хряща [30].

Белок NLRP3 (криопирин), как и пирин, образует инфламмасому и является ее основным сенсорным компонентом, который участвует в распознавании бактериальных и других внутриклеточных активирующих

сигналов. Мутации криопирина делают возможной спонтанную самоактивацию с формированием инфламмасомы [31]. Мононуклеарные клетки больных NOMID или синдромом Макла-Уэллса при стимуляции липополисахаридом секретируют ИЛ-1 $\beta$  в более высокой концентрации, чем клетки здоровых людей [32-34].

В отличие от ПБ, при криопиринопатиях реализация аутовоспаления, вероятно, в меньшей степени связана с функционированием микротубулярного аппарата, так как колхицин при криопиринопатиях обычно не дает эффекта. Основой лечения криопиринопатий является применение ингибиторов ИЛ-1 $\beta$ , которые оказывают быстрое и выраженное действие.

Активация инфламмасом может отмечаться при нарушении ее регуляции под влиянием внешних факторов – внешние инфламмасомопатии. Это могут быть потеря функции супрессора инфламмасом (DIRA-синдром) или гиперактивация инфламмасом под влиянием сигналов внутриклеточного стресса – синдром Маджиды, дефицит мевалонаткиназы (гипериммуноглобулинемия D, HIDS), TRAPS, PAPA, PFIT. Характерными признаками DIRA, PAPA и синдрома Маджиды являются рецидивирующий остеомиелит и кожные нагноения, которые хорошо поддаются терапии блокаторами ИЛ-1 $\beta$ .

Среди внешних инфламмасомопатий следует обратить внимание на TRAPS (ранее именовался семейной ирландской лихорадкой), который характеризуется приступами лихорадки в сочетании с болями в животе (у 77% больных), сходными с таковыми при ПБ и в трети случаев приводящими к неоправданному хирургическому вмешательству [35]. Нередко отмечаются также миалгии [36], рожеподобная или уртикарно-макулярная сыпь, рецидивирующий конъюнктивит или передний увеит [37], суставной синдром и неврологические проявления, такие как головная боль, асептический менингит, неврит глазного нерва, нарушение поведения. Серьезным осложнением является АА-амилоидоз [38].

На первый взгляд воспаление при TRAPS не связано с активацией инфламмасом и гиперпродукцией ИЛ-1 $\beta$ . Причиной развития этого синдрома является аутосомно-доминантная мутация в гене *TNFRSF1A*, который кодирует р55 субъединицу рецептора фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  [39], что и послужило причиной переименования семейной ирландской лихорадки в TRAPS. К настоящему времени выявлено около 100 мутаций, вызывающих этот синдром. Вариант, при котором происходит замена цистеина в аминокислотной последовательности рецептора, отличается наиболее тяжелым течением и высоким риском развития АА-амилоидоза [40]. При мутации в рецепторе ФНО- $\alpha$  нарушается расщепление металлопротеазами его внеклеточного фрагмента. В результате происходит постоянная стимуляция через мембранный рецептор и снижается внеклеточный пул растворимого рецептора, обладающего ингибиторным действием [41]. В то же время установлено, что при мутации рецептора ФНО- $\alpha$  снижается его сродство к ФНО- $\alpha$  [42,43], что приводит

к спонтанной активации MAPK-JNK и p38 и делает клетку более восприимчивой к низким дозам воспалительных стимулов [44]. Повышение активности MAPK также инициирует высвобождение активных форм кислорода. Сами мутантные рецепторы к ФНО- $\alpha$ , не подвергаясь шеддингу (смыванию) после взаимодействия с лигандом, задерживаются на мембранах эндоплазматического ретикула. Накопление аномального белкового комплекса служит сигналом для активации внутриклеточной системы деградации белка (аутофагии). Перенапряжение этой системы проявляется дисфункцией протеасом и также, наряду с активностью MAPK, запускает оксидативный стресс и становится мощным фактором воспалительной стимуляции. Это стимулирует образование инфламмосомы и гиперпродукцию ИЛ-1 $\beta$ . Поэтому, несмотря на эффективность применения блокаторов ФНО- $\alpha$  [45], по результатам исследований последних лет сделан вывод, что более устойчивый и долговременный эффект у больных TRAPS дают ингибиторы ИЛ-1 $\beta$  [46,47]. Высокая эффективность препаратов этой группы показана у пациентов с большинством инфламмосомопатий [46-50].

Особую группу моногенных АВЗ составляют синдромы с выраженной продукцией ИЛ-18. Несмотря на сходство физиологических эффектов ИЛ-18 и ИЛ-1 $\beta$ , при АВЗ эти цитокины проявляют себя по-разному. Если гиперпродукция ИЛ-1 $\beta$  при АВЗ проявляется преимущественно по модели криопиринопатий, то синдромы, сопровождающиеся избыточной экспрессией ИЛ-18, способны индуцировать синдром активации макрофагов с развитием тяжелой коагулопатии и панцитопении.

Еще одна группа моногенных АВЗ характеризуется дефицитом или дисфункцией рецепторов к ИЛ-36, относящемуся к семейству ИЛ-1. Такие АВЗ проявляются псориазом, нередко генерализованным. Это связано с тем, что рецепторы к ИЛ-36 экспрессированы главным образом на кератиноцитах. В реализации воспаления в этой группе АВЗ существенное значение имеет активность ИЛ-17 и ИЛ-23.

Инфламмосомопатиям и синдромам с гиперпродукцией цитокинов могут быть противопоставлены интерферонопатии. Прототипом интерферонопатий I типа является синдром Айкарди-Гутиера (врожденная энцефалопатия, напоминающая проявления врожденных вирусных инфекций), который характеризуется аномальной активностью внутриклеточных сенсоров MDA-5, предназначенных для распознавания чужеродных (вирусных) двуспиральных РНК. Мутации этих сенсоров приводят к их спонтанной активации под влиянием собственных РНК организма и последующей гиперпродукции интерферонов I типа [51]. Характерной чертой этой группы АВЗ являются расстройства убиквитинирования белков (протеасомные расстройства), что отражается сбоями в системе деградации аномальных внутриклеточных белков. Примерами таких АВЗ являются хронический атипичный нейтрофильный дер-

матоз с липодистрофией и повышением температуры тела (CANDLE), синдром контрактур суставов, мышечной атрофии, микроцитарной анемии, панникулита (JMP), болезнь Паркинсона и др. Накопление в цитоплазме аномальных белков при этих заболеваниях сопровождается гиперпродукцией интерферонов I типа, оксидативным стрессом с последующей активацией воспаления, в том числе через гиперпродукцию ИЛ-6 [15]. Для интерферонопатий характерно наличие васкулопатий вследствие системной эндотелиальной дисфункции.

Активация продукции интерферонов I типа может сопровождать также процессы активации NF- $\kappa$ B (NDAS, ORAS), однако наиболее характерным следствием модификации сигнальной системы NF- $\kappa$ B является гиперпродукция ФНО- $\alpha$ , реже ИЛ-1 $\beta$  (HA-20). Для этой подгруппы АВЗ характерна, с одной стороны, симптоматика по типу синдрома Бехчета (HA-20 – язвы и эрозии во рту, на половых органах, эритематозные папулы, псевдофолликулит, патергия), а, с другой стороны, признаки васкулопатии с развитием лимфогистиоцитоза, панникулита (NDAS, ORAS)

Активация NF- $\kappa$ B может быть результатом аномальной активности макромолекулярного комплекса на основе внутриклеточного рецептора NOD2 (белка, эволюционно родственного пирину и криопирину). Мутации гена NOD2 приводят в дендритных клетках к нарушению секвестрации белков цитоплазмы с аномальной структурой в фаголизосомы и их последующей деградации. Дефектные аутофагосомы цитоплазмы блокируют систему деградации отработавших белков в фагоцитах (неполный фагоцитоз), что сопровождается образованием гранул [52,53]. Так, при синдроме Блау (саркоидоз детей) развиваются увеит, сыпь и артрит, вызванные неказеозными эпителиоидными гранулемами.

Анализ молекулярно-биологических нарушений при различных вариантах аутовоспаления показывает, что практически все АВЗ сопровождаются нарушениями в системе внутриклеточного гомеостаза белка, при которых протеасомные механизмы не справляются с возросшим потоком аномальных белков, подлежащих деградации. Таким образом, изучение механизмов аутофагии имеет ключевое значение для понимания сути аутовоспаления и дальнейшего поиска подходов к лечению АВЗ.

Нарушения аутофагии, по-видимому, являются одним из факторов сопряжения АВЗ и амилоидогенеза, так как неэффективная аутофагия белка-предшественника амилоида SAA способствует его накоплению внутри макрофагов и последующему формированию амилоидускоряющей субстанции (конгломерат амилоидогенных белков, не подвергшихся аутофагии, которые становятся затравочным ядром для образования амилоида в интерстиции после гибели макрофага). По всей видимости, наиболее адекватным терапевтическим ответом на нарушения процессов аутофагии при АВЗ является назначение ингибиторов ИЛ-1 $\beta$  или янус-

киназ (преимущественно при интерферопатиях).

Результаты молекулярно-генетических исследований последних лет позволили выделить 36 АВЗ, а число этих заболеваний продолжает расти [15]. Названия АВЗ в первую очередь отражают названия генов/белков, мутации которых индуцируют развитие заболевания. При этом патологические изменения наблюдаются на разных уровнях, в одних случаях страдает функция рецепции провоспалительных стимулов, в других – передача сигнала, в третьих – мутации непосредственно нарушают эффекторные механизмы реализации провоспалительных стимулов, например, проявляются спонтанной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и т.д.

Наиболее широко распространенная в настоящее время классификация АВЗ предполагает выделение заболеваний, сопровождающихся гиперпродукцией ИЛ-1 $\beta$ , интерферопатий, заболеваний с нарушением регуляторной функции NF- $\kappa$ B или синдромом активации макрофагов, ферментопатий в клетках врожденного и адаптивного иммунитета и, наконец, неклассифицируемых АВЗ [15].

Очевидно, что обязательным элементом верификации диагноза АВЗ является проведение молекулярно-генетического исследования, однако многочисленность моногенных АВЗ оправдывает применение также клинических критериев для сужения спектра дифференциального диагноза. Следует также иметь в виду, что мутации гена не всегда проявляются клинически вследствие вариабельной пенетрантности. В этом случае носительство может быть признано бессимптомным или является предпосылкой для развития иного заболевания. Так, обнаружение гетерозиготного носительства мутаций гена ПБ может быть недостаточным для развития клинических проявлений заболеваний, однако в совокупности с носительством других мутаций, предрасполагающих к аутовоспалению, нередко выявляется при синдроме Стилла взрослых. Среди клинических проявлений АВЗ для их разграничения наибольшее значение придает характеру поражения кожи и слизистых оболочек: уртикарно-макулярная сыпь, псориаз, нагноения, язвенно-эрозивное поражение.

По всей видимости, число АВЗ существенно больше, более того аутовоспалительные реакции играют важную роль и в патогенезе таких широко распространенных, ранее считавшихся идиопатическими заболеваний, как спондилоартрит, воспалительные заболевания кишечника, интерстициальные болезни легких и другие. Так, при анкилозирующем спондилите носительство аллеля HLA-B27 характеризуется повышенным сродством рецептора к интерферону- $\gamma$ . Процессинг этого комплекса непосредственно связан с использованием аппарата протеасом и аутофагии. Нарушение аутофагии становится фактором мощной воспалительной стимуляции и причиной внутриклеточного стресса.

Классическим приобретенным вариантом внешней инфламмасомопатии является подагра, так как кристаллы мочевой кислоты вызывают внутриклеточный стресс

и воспринимаются криопириновым сенсором.

Аутовоспалительные реакции принимают участие в патогенезе таких классических аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит и системная красная волчанка [15]. По сути дела, можно говорить об аутовоспалительном компоненте при любом воспалении. В этом случае важнейшей клинической задачей диагностики воспалительного заболевания становится оценка степени доминирования аутовоспалительных механизмов, которое может служить основанием для назначения современных антицитокиновых средств.

#### **АА-амилоидоз при аутовоспалительных заболеваниях**

АА-амилоидоз – это один из вариантов амилоидоза, который, в отличие от других типов заболевания (AL, ATTR и др.), является вторичным и развивается при хронических воспалительных заболеваниях различной природы, хотя выделяют и идиопатический АА-амилоидоз. Предшественником АА-амилоида является SAA – белок острой фазы, содержание которого в крови повышается при воспалении [54]. SAA во многом сходен с С-реактивным белком (СРБ), который широко используют для оценки активности воспалительных ревматических заболеваний. Концентрации обоих белков в сыворотке тесно коррелируют друг с другом и быстро увеличивается под влиянием воспалительных стимулов, преимущественно в результате усиления синтеза в гепатоцитах под действием ИЛ-6 и ИЛ-1  $\beta$ . Измерение сывороточной концентрации СРБ доступно для любой биохимической лаборатории, в то время как определение сывороточного уровня SAA сопряжено с определенными техническими трудностями, поэтому этот биомаркер фактически не используется в обычной клинической практике. Тем не менее, существуют аргументы в пользу более широкого применения SAA для оценки активности воспаления при АВЗ и других заболеваниях [54]. В частности, при субклиническом воспалении концентрация SAA обычно повышена несмотря на нормальные значения СРБ и СОЭ, в то время как обратная картина, т.е. повышение уровня СРБ и СОЭ при отсутствии изменений содержания SAA, наблюдается исключительно редко. При этом персистирующее воспаление, сопровождающееся повышением концентрации SAA, приводит к увеличению риска развития АА-амилоидоза.

Роль SAA как маркера субклинического воспаления убедительно показана при ПБ. Например, H. Lachmann и соавт. выявили значительное увеличение содержания SAA (>3 мг/л) в межприступный период более чем у 70% больных ПБ, хотя все эти пациенты получали терапию колхицином [55]. Полученные данные заставили авторов усомниться в приверженности к терапии, причем это предположение было подтверждено в части случаев. H. Loftu и соавт. наблюдали повышение содержания SAA (>30 мг/л) через 2 недели после последнего приступа у 79% детей с ПБ, в то время как концентрация СРБ в те же сроки оставалась повышенной только

в 31% случаев [56]. А. Duzova и соавт. отметили повышение содержания СРБ в межприступный период у 95% детей с ПБ, хотя у половины из них отсутствовали приступы в течение последних 12 мес [57]. Увеличение дозы колхицина привело к резкому снижению уровня SAA. По данным этого исследования, SAA по информативности в диагностике субклинического воспаления превосходил СРБ, СОЭ, ферритин и фибриноген.

Повышение содержания SAA является необходимым условием, но, по-видимому, недостаточно для развития АА-амилоидоза. В ряде клинических исследований не выявлена корреляция между уровнями SAA и наличием отложений амилоида [54]. Определенный вклад в амилоидогенез может вносить полиморфизм гена SAA. Например, у японцев с ревматоидным артритом была выявлена тесная корреляция между развитием амилоидоза и наличием аллеля SAA1  $\gamma$  [58]. Еще одним фактором амилоидогенеза может быть повышенное протеолитическое расщепление SAA [54]. В то же время содержание SAA считают ключевым фактором, определяющим прогрессирование АА-амилоидоза и выживаемость больных. В проспективном когортном исследовании у пациентов с низкой или нормальной концентрацией SAA (<4 мг/дл) амилоидоз характеризовался благоприятным течением, в то время как персистирующее повышение биомаркера ассоциировалось со значительным увеличением риска прогрессирования хронической почечной недостаточности и смерти [59]. У пациентов с содержанием SAA >155 мг/л риск смерти был в 17,7 раза выше, чем у пациентов с нормальным уровнем этого биомаркера, в то время как снижение содержания SAA <10 мг/л сопровождалось регрессом отложений амилоида. Приведенные данные свидетельствуют о том, что лекарственные препараты, снижающие уровень SAA, могут стабилизировать течение АА-амилоидоза или даже вызвать его обратное развитие. Соответственно, мониторинг концентрации SAA при воспалительных заболеваниях может иметь практическое значение и использоваться для оценки эффективности терапии, в частности генно-инженерными биологическими препаратами.

Основными причинами АА-амилоидоза являются хронические инфекционные заболевания (туберкулез, остеомиелит, бронхоэктазы, аспергиллез, муковисцидоз и др.), иммуновоспалительные ревматические болезни (ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, спондилоартрит, подагра, артериит Такаясу, болезнь Бехчета), АВЗ (ПБ, криопирин-ассоциированный периодический синдром, TRAPS, гипериммуноглобулинемия D с периодическим лихорадочным синдромом и др.) и злокачественные опухоли (лимфогранулематоз, лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема, солидные опухоли различной локализации) [60]. Эпидемиология АА-амилоидоза за последние десятилетия значительно изменилась. S. Ravichandran и соавт. недавно проанализировали около 11000 больных различными типами амилоидоза, которые обращались в Британский национальный центр по изучению этого

заболевания с 1987 по 2019 г. [61]. В течение последних 10 лет общее количество случаев амилоидоза увеличилось почти в 7 раз по сравнению с таковым в 1987-1999 гг. На протяжении всего указанного периода системный АА-амилоидоз оставался наиболее распространенным типом заболевания, а его доля в структуре зарегистрированных случаев составляла 55%. В то же время доля АА-амилоидоза снизилась с 13% в период до 2010 г. до 3% в 2016-2019 гг. Одновременно изменилась и структура причин АА-амилоидоза, в частности доля инфекций снизилась с 50% в исследованиях до 2000 г. до 20% [62]. Снижение частоты АА-амилоидоза отмечается также при ревматоидном артрите и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Указанные изменения отражают успехи в лечении хронических воспалительных заболеваний, в том числе связанные с применением антибиотиков при инфекциях и базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов при ревматических болезнях. В нашей когорте только у 9% из 110 больных АА-амилоидозом причиной развития заболевания были инфекции, прежде всего бронхоэктазы и остеомиелит [63]. Одной из ведущих причин АА-амилоидоза остается ревматоидный артрит, хотя его доля в структуре причин заболевания снизилась с 48% в период до 2002 г. до 34% в последние годы. При этом доля АВЗ в те же сроки увеличилась с 46% до 59%, в основном за счет полигенных заболеваний, таких как анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, болезнь Стилла взрослых, воспалительные заболевания кишечника. Следует отметить, что последние показатели представляются завышенными и в определенной степени отражают интерес клиники им. Е.М. Тареева к изучению как амилоидоза, так и АВЗ. Тем не менее, приведенные данные, вероятно, связаны с общей тенденцией к увеличению роли как моногенных, так и полигенных АВЗ в развитии АА-амилоидоза.

При АА-амилоидозе основной орган-мишень – это почки, а нефропатия обычно представляет собой единственное проявление заболевания. Поражение почек при АА-амилоидозе проявляется протеинурией, которая постепенно нарастает и достигает нефротического уровня. Позднее развивается хроническая почечная недостаточность, хотя в нашем исследовании она иногда опережала формирование нефротического синдрома. Мы связывали это с возможным лекарственным тубулоинтерстициальным нефритом, который наблюдается при многолетнем применении нестероидных противовоспалительных препаратов для уменьшения болей в суставах [63].

Развитие АА-амилоидоза описано при любых АВЗ, в частности при ПБ частота вторичного амилоидоза в разных исследованиях достигала 20-40% [20,21]. Как указано выше, ключевую роль в амилоидогенезе при ПБ играет субклиническое воспаление, которое может сохраняться несмотря на лечение колхицином. Н. Babaoglu и соавт. в крупном исследовании выявили признаки персистирующего субклинического воспа-

ния (увеличение содержания СРБ выше нормы в межприступный период с интервалом более 2 недель, определявшееся при более 75% визитов) у 15% из 917 больных ПБ [64]. Сохранение воспалительной активности сопровождалось увеличением риска развития амилоидоза в 3,59 раза ( $p < 0,001$ ). Предикторами персистенции воспаления в этом исследовании были мужской пол, сопутствующие воспалительные заболевания, мутация *M694V* в гомозиготном состоянии, резистентность к колхицину и рецидивирующий артрит. В нашем исследовании у 170 больных ПБ среди указанных факторов только рецидивирующий артрит позволял предсказать развитие АА-амилоидоза (отношение шансов 2,28; 95% доверительный интервал 1,17-4,42), в то время как роль наличия мутации *M694V* в гомо- или гетерозиготном состоянии не достигла статистической значимости [65]. Следует отметить, что частота АА-амилоидоза в приведенном выше турецком исследовании была невысокой и составила около 6%. Еще в одном исследовании, проводившемся в Турции у детей с ПБ, было выявлено достоверное снижение частоты диагностики АА-амилоидоза с 12% в 1978-1990 гг. до 2% после 2000 г. ( $p < 0,001$ ) [66]. Очевидно, что эти благоприятные изменения стали результатом внедрения в клиническую практику колхицина для лечения ПБ.

Частота АА-амилоидоза при TRAPS составляет около 11%, т.е. примерно соответствует таковой при ПБ. J. Delaleu и соавт. обобщили 41 случай АА-амилоидоза у пациентов с TRAPS [67]. 47% больных нуждались в заместительной почечной терапии, а в течение в среднем 23 мес умерли 14% пациентов. Интересно отметить, что в 96% случаев диагноз АА-амилоидоза предшествовал диагнозу основного заболевания, в то время как при ПБ подобная ситуация наблюдается крайне редко. Частота АА-амилоидоза при криопиринопатиях также равнялась 10% [68], хотя в более крупном исследовании это осложнение было выявлено только у 5 (4%) из 136 больных [69]. Вероятно, это объяснялось тем, что медиана возраста пациентов в последнем исследовании составляла 15 лет, в то время как АА-амилоидоз считается относительно поздним осложнением криопиринопатий (медиана возраста около 30 лет). По мнению авторов, низкая частота АА-амилоидоза могла также объясняться своевременно начатой терапией. При болезни Стилла взрослых АА-амилоидоз является достаточно редким осложнением и встречается не более, чем у 1% больных [70]. Как правило, развитие АА-амилоидоза отмечается в возрасте 35-40 лет у пациентов с длительным течением заболевания, плохо контролируемой активностью заболевания и деструктивным поражением суставов. Как указано выше, рецидивирующий артрит увеличивает риск развития АА-амилоидоза и у пациентов с ПБ.

T. Laneu и соавт. проанализировали течение АА-амилоидоза у 46 больных с семейными периодическими лихорадками, в том числе ПБ (у 24), TRAPS (у 12), криопиринопатиями (у 6) и гипериммуноглобулинемией D (у 4) [68]. Медиана возраста на момент развития

основного заболевания составила 5 лет, а на момент появления клинических признаков АА-амилоидоза — 38 лет. У половины пациентов диагноз семейной периодической лихорадки до развития АА-амилоидоза не обсуждался. Медиана срока до начала заместительной почечной терапии после появления первых признаков поражения почек составила всего 3,3 года. У 84% из 37 пациентов, у которых удалось добиться подавления воспалительной активности, при повторной скинтиграфии с сывороточным амилоидом Р, меченным  $^{125}\text{I}$ , было отмечено уменьшение отложений амилоида или по крайней мере отсутствие их нарастания.

Ключевое значение для профилактики развития или прогрессирования АА-амилоидоза имеет подавление воспаления, в том числе субклинического. У пациентов с АА-амилоидозом эффективное лечение АВЗ, начатое до развития терминальной хронической почечной недостаточности, позволяет улучшить функцию почек и в части случаев вызывает регресс отложений амилоида [68]. Адекватная противовоспалительная терапия обоснована и у пациентов, уже начавших лечение диализом, для подготовки их к трансплантации почки. Спектр препаратов, которые могут использоваться для лечения АВЗ, варьируется в широких пределах в зависимости от особенностей их патогенеза, в том числе роли аутоиммунных нарушений. Например, лечение болезни Стилла взрослых начинают с глюкокортикостероидов, однако они не эффективны при семейных периодических лихорадках или анкилозирующем спондилите. Колхицин с успехом используют для лечения ПБ и подагрического артрита, однако его применение приносит мало пользы пациентам с криопиринопатиями или TRAPS. Основным медиатором аутовоспаления, прежде всего при инфламмопатиях, является ИЛ-1 $\beta$ , что послужило основанием для изучения эффективности ингибиторов этого цитокина при различных АВЗ. Среди препаратов этой группы в Российской Федерации зарегистрирован канакинумаб — моноклональные антитела, взаимодействующие с ИЛ-1 $\beta$ . Высокая эффективность и безопасность канакинумаба установлены в двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях, которые проводились у больных подагрическим артритом (исследования  $\beta$ -RELIEVED и  $\beta$ -RELIEVED-II) [71], колхицинрезистентной ПБ, гипериммуноглобулинемией D и TRAPS (исследование CLUSTER) [72], криопиринопатиями [73] и болезнью Стилла взрослых (исследование CONSIDER) [74]. В этих исследованиях лечение канакинумабом вызывало не только купирование основных проявлений АВЗ, но и снижение содержания SAA, что имеет важное значение для профилактики АА-амилоидоза.

### Заключение

АА-амилоидоз относится к числу грозных осложнений любых АВЗ, при которых возможно стойкое сохранение субклинического воспаления, ассоциирующегося с повышенным риском амилоидогенеза. Для профилакти-



ки развития и прогрессирования АА-амилоидоза необходимо применение эффективных противовоспалительных препаратов, в том числе генно-инженерных, выбор которых зависит от особенностей патогенеза АВЗ и ключевых медиаторов аутовоспаления.

**Конфликт интересов:** нет.

- Мечников И.И. Избранные биологические произведения. Москва Издательство АН СССР 1950; 828с.
- В.Г.Галактионов. Эволюционная иммунология. Москва, 2005; 408с.
- Reimann H. Periodic disease a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *JAMA* 1948;136:239.
- Виноградова О.М. Периодическая болезнь. М. Медицина 1973.
- Janeway EG, Mosenthal HO. An unusual paroxysmal syndrome probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Tr Assoc Amer Physicians* 1908;33:504.
- Alt HL, Barker MH. Fever of unknown origin. *JAMA*;1930:1457.
- Samuels J, Aksentjevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean Fever at the Millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 american referrals to the national institutes of health. *Medicine* 1998;77:268.
- International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90:797.
- Pras E, Aksentjevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever maps to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1509.
- Aksentjevich I, Pras E, Gruberg L, et al. Refined mapping of the gene causing familial Mediterranean fever, by linkage and homozygosity studies. *Am J Hum Genet* 1993;53:451.
- Levy E, Shen Y, Kupelian A, et al. Linkage disequilibrium mapping places the gene causing familial Mediterranean fever close to D16S246. *Am J Hum Genet* 1996;58:523.
- Yuval Y, Hemo-Zisser M, Zemer D, et al. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1995;57:455.
- Rogers D, Shohat M, Petersen G, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989;34:168.
- Козловская Л.В. Роль нейтрофилов в патогенезе периодической болезни. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва 1974: 107 с.
- Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. Textbook of autoinflammation. Springer. Switzerland. 2019, 793p.
- Chae JJ, Wood G, Richard K, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. *Blood* 2008;112:1794-1803.
- Yu JW, Wu J, Zhang Z, et al. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-kappaB, via ASC oligomerization. *Cell Death Differ*. 2006;13:236-49.
- Sohar E, Gafni J, Chaimow M, et al. FMF. A Survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227.
- Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х., Периодическая болезнь у детей. Ереван, Айастан, 1989.
- Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В., Васильева Н.А. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев). *Терапевтический архив* 1993;6:48.
- Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А., Симонян А.Х. Генетические аспекты периодической болезни и ассоциированного с ней амилоидоза. *Терапевтический архив* 2002;6:80.
- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879.
- Ombrello MJ, Kastner DL. Autoinflammation in 2010: expanding clinical spectrum and broadening therapeutic horizons. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(2):82-4.
- Muckle T, Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Quart J Med* 1962;31:235-48.
- Виноградова О.М., Тареева И.Е., Серов В.В., Борисов И.А. Первичный семейный амилоидоз. *Терапевтический архив* 1969;2:105-12.
- Black JT. Amyloidosis, deafness, urticaria and limb pains: a hereditary syndrome. *Ann Intern Med* 1969;70:989-94.
- Cuisset L, Drenth J, Berthelot JM, et al. Genetic linkage of the Muckle-Wells syndrome to chromosome 1q44. *Am J Hum Genet* 1999;65:1054-9.
- Hoffman HM, Wright FA, Broide DH, et al. Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. *Am J Hum Genet* 2000;66:1693-98.
- Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition *N Engl J Med* 2006;355:581-92.
- Sibley CH, Plass N, Snow J et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum* 2012;64:2375-86.
- Aksentjevich I, Putnam CD, Remmers EF, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum* 2007;56:1273-85.
- Gattorno M, Tassi S, Carta S, et al. Pattern of interleukin-1beta secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis Rheum* 2007;56:3138-48.
- Ferrari D, Pizzirani C, Adinolfi E, et al. The P2X7 receptor: a key player in IL-1 processing and release. *J Immunol* 2006;176(7):3877-83.
- Pelegri P, Barroso-Gutierrez C, Surprenant A. P2X7 receptor differentially couples to distinct release pathways for IL-1beta in mouse macrophage. *J Immunol Baltim Md* 1950 2008;180:7147-57.
- Stojanov S, McDermott MF. The tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: current concepts. *Expert Rev Mol Med* 2005;7:1-18.
- Hull KM, Wong K, Wood GM, et al. Monocytic fasciitis: a newly recognized clinical feature of tumor necrosis factor receptor dysfunction. *Arthritis Rheum* 2002;46(8):2189-94.
- Jesus AA, Oliveira JB, Aksentjevich I, et al. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): description of a novel TNFRSF1A mutation and response to etanercept. *Eur J Pediatr* 2008;167(12):1421-5.
- Aksentjevich 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;69(2):301-14.
- McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97(1):133-44.
- Haas SL, Lohse P, Schmitt WH, et al. Severe TNF receptor-associated periodic syndrome due to 2 TNFRSF1A mutations including a new F60V substitution. *Gastroenterology* 2006;130(1):172-8.
- Huggins ML, Radford PM, McIntosh RS, et al. Shedding of mutant tumor necrosis factor receptor superfamily 1A associated with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: differences between cell types. *Arthritis Rheum* 2004;50(8):2651-9.
- Todd I, Radford PM, Draper-Morgan KA, et al. Mutant forms of tumour necrosis factor receptor 1 that occur in TNF-receptor-associated periodic syndrome retain signalling functions but show abnormal behaviour. *Immunology* 2004;113(1):65-79.
- Lobito AA, Kimberley FC, Muppidi JR, et al. Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS). *Blood* 2006;108(4):1320-7.
- Simon A, Park H, Maddipati R, et al. Concerted action of wild-type and mutant TNF receptors enhances inflammation in TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(21):9801-6.
- Hull KM, Drewe E, Aksentjevich I, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(5):349-68.
- Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;58(5):1516-20.
- Sacré K, Brihaye B, Lidove O, et al. Dramatic improvement following interleukin 1beta blockade in tumor necrosis factor receptor-1-associated syndrome (TRAPS) resistant to anti-TNF-alpha therapy. *J Rheumatol* 2008;35(2):357-8.
- Cailliez M, Garaix F, Rousset-Rouvière C, et al. Anakinra is safe and effective in controlling hyperimmunoglobulinemia D syndrome-associated febrile crisis. *J Inher Metab Dis* 2006;29(6):763.
- Bodar EJ, van der Hilst JC, Drenth JP, et al. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med* 2005;63(7):260-4.
- Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis* 2011;70(12):2095-102.
- Kretschmer S, Lee-Kirsch MA. Type I interferon mediated autoinflammation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2017;49:96-102.
- Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis and rash. *J Pediatr* 1985;107:689-93.
- Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001;29:19-20.
- Hosman IS, Kos I, Lamot L. Serum amyloid A in inflammatory rheumatic diseases: a compendious review of a renowned biomarker. *Front Immunol* 2021;11:631299.
- Lachmann HJ, Sengilb, Yavuzsen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEV1 mutations. *Rheumatol (Oxford)* 2006;45(6):746-50.
- Lofty HM, Marzouk H, Farag Y, et al. Serum amyloid A level in Egyptian children with Familial Mediterranean Fever. *Int J Rheumatol* 2016;1:1-6.
- Duzova A, Bakaloglu A, Besbas N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:509-14.
- Ishii W, Matsuda M, Nakamura A, et al. Abdominal fat aspiration biopsy and genotyping of serum amyloid A contribute to early diagnosis of reactive AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2003;42(9):800-5.
- Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356(23):2361-71.
- Brunger AF, Nienhuis HLA, Bijzet J, Hazenberg BPC. Causes of AA amyloidosis: a systematic review. *Amyloid* 2020;27(1):1-12.
- Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. Epidemiologic and survival trends in amyloidosis, 1987-2019. *N Engl J Med* 2020;382(16):1567-8.
- Deshayes S, Aouba A, Grateau G, Georgin-Lavialle S. Infections and AA amyloidosis: An overview. *Int J Clin Pract*. 2021;75(6):e13966.
- Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С. и др. Анализ современной этиологии АА-амилоидоза и оценка влияния ее изменений на диагностику и подходы к лечению. *Терапевтический архив* 2021;93(6):672-8 [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Rameeva AS, et al. The analysis of secondary AA-amyloidosis current etiology and its influence on the approaches for diagnosis and treatment. *Terapevticheskiy Arkhiv* 2021;93(6):672-8 (In Russ.)].
- Babaoglu H, Armagan B, Bodakci E, et al. Predictors of persistent inflammation

- in familial Mediterranean fever and association with damage. *Rheumatology* 2021; 60:333–9.
65. Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Bogdanova MV, et al. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2015;35(7):1257–61.
  66. Akse-Onal V, Sağ E, Ozen S, et al. Decrease in the rate of secondary amyloidosis in Turkish children with FMF: are we doing better? *Eur J Pediatr* 2010;169(8): 971–4.
  67. Delaleu J, Deshayes S, Rodrigues F, et al. Tumor necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS) related AA amyloidosis: a national case series and systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2021 Mar 14;keab252.
  68. Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum* 2013;65:1116–21.
  69. Levy R, Gorard L, Kuemmerle-Deschner J, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis* 2015;74:2043–9.
  70. Delplanque M, Pouchot J, Ducharme-Bienard S, et al. AA-amyloidosis secondary to adult onset Still's disease: About 19 cases. *Semin Arthr Rheum* 2019;
  71. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis* 2012;71(11):1839–48.
  72. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018;378:1908–19.
  73. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Eng J Med* 2009;360(23): 2416–25.
  74. Kedor C, Listing J, Zernicke J, et al. Canakinumab for Treatment of Adult-Onset Still's Disease to Achieve Reduction of Arthritic Manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79(8):1090–7.

### AA-amyloidosis in autoinflammatory diseases

**V.V. Rameev, S.V. Moiseev, L.V. Kozlovskaya**

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

AA amyloidosis complicates various chronic inflammatory disorders and is characterized by the accumulation of amyloid (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-4-52-61.

fibrils composed of serum amyloid A protein, an acute phase reactant. In recent decades, the role of chronic infections and rheumatoid arthritis in the etiology of AA amyloidosis have decreased significantly as a result of their treatment improvement, whereas both monogenic (familial Mediterranean fever, cryopyrin-associated periodic syndrome, etc.) or polygenic (ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, adult onset Still's disease, etc) autoinflammatory diseases more frequently account for AA-amyloidosis today. Autoinflammatory diseases are a consequence of innate immunity disorders although the latter can contribute to the pathogenesis of autoimmune diseases as well. In patients with autoinflammatory diseases, the suppression of inflammation, even subclinical, is essential to prevent development or progression of AA amyloidosis. The choice of inflammatory agents that can be used to achieve this aim depends on the pathogenesis of autoinflammation, e.g. key mediators that are involved in the activation of inflammatory cascade.

**Key words.** *AA-amyloidosis, SAA, autoinflammatory diseases.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** V.V. Rameev. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. vvrameev@mail.ru.

**To cite:** Rameev V, Moiseev S, Kozlovskaya L. AA amyloidosis in autoinflammatory diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(4):52-61