

## ЛЕКЦИИ

## Аутовоспалительные заболевания

В.В. Рамеев, Л.В. Лысенко (Козловская), М.В. Богданова, С.В. Моисеев

Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

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

В патогенезе аутовоспалительных заболеваний ведущую роль играют генетически детерминированные нарушения врожденного иммунитета, а не изменения гуморального или клеточного иммунитета. В обзоре литературы рассматриваются классификация, клинические проявления и лечение различных аутовоспалительных заболеваний, в том числе криопиринопатий, периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадки), недостаточности мевалонаткиназы и TRAPS.

**Ключевые слова.** Аутовоспаление, криопиринопатии, семейная средиземноморская лихорадка, недостаточность мевалонаткиназы, TRAPS, интерлейкин-1, канакинумаб.

*“Воспаление есть, как всем известно, явление, преобладающее во всей патологии. Очень долго внимание врачей было обращено главным образом на самый внешний признак воспаления — красноту. Вследствие этого на прилив крови смотрели как на существеннейшее явление воспаления и даже отождествляли их. Теории воспаления сводились поэтому к анализированию гиперемии, и ее причину искали или в сосудодвигательном параличе (паралитическая теория), или в спазмодическом сокращении поврежденных артерий, связанном с приливом крови к окружающим областям (спазмодическая теория)”* — пишет в своем цикле “Лекций о сравнительной патологии воспаления” один из основных теоретиков воспаления И.И. Мечников [1], получивший за эти работы в 1908 г. Нобелевскую премию вместе с П. Эрлихом. Попутно заметим, что остальные известные признаки воспаления (*rubor, tumor, calor, dolor, functio laesa*) также являются следствием интенсивной сосудистой реакции в очаге воспаления. Далее И.И. Мечников на многочисленных примерах, начиная от простейших до позвоночных (по целой лекции на каждый пример с приведением деталей своих опытов), доказыва-

ет, что признаки сосудистой реакции не являются обязательными признаками воспаления, очевидная сосудистая реакция появляется только у позвоночных параллельно формированию свойства теплокровности. В этом отношении интересны наблюдения воспалительной реакции у амфибий после нанесенного повреждения, особенно в анатомических участках, обедненных сосудами. В этом случае полный цикл реакции на повреждение вплоть до полной регенерации обеспечивается исключительно локальной миграцией клеток фагоцитоза без сопутствующего усиления кровенаполнения и пристеночной реакции лейкоцитов крови с их диапедезом через стенку сосуда. Таким образом, у амфибий в целом очевидная воспалительная реакция осуществляется классическим способом, унаследованным от беспозвоночных и первых кишечнополостных за счет локальной миграции фагоцитов. И лишь в зачаточной форме у высших амфибий, в зонах обильного кровоснабжения, и в основном на дальнейших стадиях эволюции позвоночных появляются привычные 5 признаков сосудистой воспалительной реакции. И.И. Мечников заключает, что *“существенный источник, primitiv movens (движущая сила, — от ред.), воспаления состоит в фагоцитарной реакции животного организма”*.

Новая теория была встречена медицинским миром враждебно. Илья Ильич характеризовал сам себя *“заблудившимся в медицине зоологом”*. П. Эрлих оппонировал ему и считал, что главная роль в защите от инфекций принадлежит антителам крови, а фагоцитоз и в большей мере дегрануляция фагоцитов являются лишь вспомогательными эффекторными механизмами. Особый скепсис в отношении фагоцитоза как базового процесса воспаления возник после публикации Луи Пастером результатов эф-

**Для цитирования:**  
Рамеев В.В., Лысенко (Козловская) Л.В., Богданова М.В., Моисеев С.В. Аутовоспалительные заболевания. Клиническая фармакология и терапия. 2020; 29(4):49-60 [Rameev V, Lysenko (Kozlovskaya) L, Bogdanova M, Moiseev S. Autoinflammatory diseases. Klinicheskiy farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(4):49-60 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-49-60.

фективных вакцинаций против бешенства. Под впечатлением этих работ Н.Ф. Гамалея писал, что “дни теории фагоцитоза господина И.И. Мечникова сочтены” [1].

Практически в течение всего XX века иммунология преимущественно развивалась по пути, указанному Эрлихом, а не Мечниковым. Сложилось представление, что существует лишь 3 причины хронического воспаления – эндогенные токсины, инфекции и аутоиммунные процессы. Причем под аутоиммунитетом подразумевали преимущественно процессы, запускаемые агрессией системы Т- и В-лимфоцитов против собственных антигенов. Так этиологию хронического воспаления еще в 2004 г. характеризовало 7-е издание знаменитого англоязычного руководства “*Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease*” [2].

Тем не менее, к середине XX века были опубликованы уже достаточно обоснованные клинические наблюдения воспалительных заболеваний, развитие которых трудно связать с аутоагрессией системы специфического иммунитета.

### Наследственные периодические воспалительные заболевания

**Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка).** 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”. Основными критериями считались периодичность и доброкачественность течения. Причем Н. Reimann [4] ссылается на найденную им публикацию еще от 1629 г., в которой некий Aubrey сообщил о похожем страдании у себя. Это заболевание проявлялось ознобом, тошнотой, рвотой, болями в животе, длящимися до полусуток и возникающими сначала каждые 2 недели, позже ежемесячно, один раз в 3 месяца, один раз в полгода. По-видимому, это клиническое описание можно считать первым наблюдением периодической болезни (ПБ).

В этиологии ПБ обсуждалась роль различных факторов, в том числе инфекционных и аллергических. R. Wallis (1955) и R. Nayel (1958) предполагали, что ПБ является “маской эпилепсии” [5]. Однако наиболее очевидными были клинические данные в пользу наследственной природы заболевания. В частности, характерной чертой заболевания была этническая ассоциированность болезни – ее широкое распространение у народов, проживающих в бассейне Средиземного моря. E. Janeway и H. Mosenthal [6] в 1908 г. наблюдали у 16-летней еврейки необычный пароксизмальный синдром, начавшийся с раннего детства и в течение нескольких лет проявлявшийся каждую пятницу лихорадкой и абдоминальными болями. H. Alt и M. Barker в 1930 г. описали двух братьев-армян, страдавших с детства приступами абдоминальных болей с лихорадкой, продолжающимися 1–2 суток и рецидивирующими каждые 3–4 дня [7]; при повторной лапаротомии у одного

из братьев воспалительный очаг в брюшной полости выявлен не был. В дальнейшем высокая распространенность болезни среди армян, евреев-сефардов и более низкая – среди арабов и турков была показана разными авторами на больших группах больных. По данным О.М. Виноградовой [5], лица других национальностей среди больных ПБ встречались лишь в 2% случаев. Среди 86 пациентов-носителей гена ПБ, наблюдавшихся J. Samuels и соавт. (1998) [8], необычно высоким оказалось число итальянцев и евреев-ашкенази. Однако и в этой группе 96% пациентов ока запись представителями средиземноморской популяции. В группе из 150 больных ПБ, обследованных О.М. Виноградовой, 88,6% составили армяне [5].

На наследственную природу ПБ указывала также высокая распространенность болезни среди родственников. По данным О.М. Виноградовой [5], 56 родственников 150 больных ПБ также страдали ПБ. Наибольшее число случаев заболевания приходилось на сибсов (35,2%), родителей (23%) и двоюродных сибсов (57,2%). Проведение близнецовых исследований позволило предположить аутосомно-рецессивный путь наследственной передачи. M. Shohat и соавт. (1992) показали, что из 11 пар двуйцевых близнецов, один из которых был болен ПБ, только в 3 (т.е. не более 25%, что характерно для рецессивного наследования) отмечалась конкордантность по клиническим проявлениям ПБ, в то время как среди 10 пар однойцевых близнецов выявлена полная клиническая конкордантность [9]. Зарегистрированные Н. Reimann (1954) случаи доминантного типа наследования болезни отмечались на самом деле в пяти поколениях у 20 членов армянской семьи, у которых было многократное кровосмешение, что создавало эффект псевдоминантного наследования [10]. На не сцепленный с полом (аутосомный) тип передачи указывало распространение заболевания среди лиц обоих полов с соотношением мужчины:женщины 2,3:1,0 [5].

Важным этапом, подтверждающим ранее сложившуюся генетическую концепцию, стал 1997 год, когда был клонирован ответственный за ПБ ген, обозначенный *MEFV* (*MEditerranean FeVer*) [11,12]. В том же году были идентифицированы 8 основных мутаций гена. Ген *MEFV* располагается в коротком плече 16-й хромосомы центромерно к гену гемоглобина, рядом с генами, ответственными за аутосомно-доминантный поликистоз почек и туберозный склероз [12–14]. Показано, что 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) [15]. Частота носительства среди евреев-ашкенази Южной Европы почти на 2 порядка ниже – 1:135 (при распространенности ПБ 1:73000). Частота носительства среди американских армян составляет 1:7 [16].

Каждая мутация может сочетаться с различным набором микросателлитных последовательностей, формируя несколько гаплотипов. Одна из самых распространенных мутаций (*M694V*) состоит в замене валина

на метионин в 694 положении и образует гаплотипы А, В, F, G и др. Гаплотип А (обозначаемый *MED*) обнаруживают у большинства носителей из числа североафриканских евреев и реже — среди иракских евреев, армян, арабов и турков. У иракских евреев обнаруживают гаплотип В, у небольшой части североафриканских евреев — гаплотипы F и G. Все указанные гаплотипы образуют родственную семью не только по *M694V*, но и по ряду идентичных участков в других микросателлитных последовательностях. По-видимому, все гаплотипы из *M694V*-семьи имеют общего предка. Среди армян, иракских евреев и евреев-ашкенази распространен гаплотип С (иначе именуемый *ARM3/DRUZE*), характеризующийся заменой аланина на валин в 726 положении (*V726A*-мутация). Гаплотипы J и K (обозначаемые также *ARM2*), обнаруженные только у армян, характеризуются заменой изолейцина на метионин в 680 положении (*M680I*). Выявлен также особый арабский гаплотип, названный *ARA2*. Таким образом, многие обнаруженные мутации образуют семьи гаплотипов, родственных по ряду нуклеотидных последовательностей, в том числе по наличию определенной мутации в гене *MEFV*.

Причина сохранения в современной средиземноморской популяции человека высокой частоты носительства *MEFV* остается неясной, однако сочетание ее с многочисленностью аллелей *MEFV* может свидетельствовать в пользу благоприятных условий для естественного отбора гетерозигот-носителей этих аллелей, по аналогии с распространенностью гена серповидноклеточной анемии в эндемичных очагах малярии.

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. Сам факт наследственной закрепленности заболевания противоречил возможному участию В- и/или Т-лимфоцитов. Результаты морфологических и патофизиологических исследований свидетельствовали о том, что основным субстратом воспаления при ПБ является нейтрофил. Так, в 1974 г. Л.В. Козловская [17] показала, что во время воспалительной атаки внутри нейтрофила резко снижается концентрация миелопероксидазы, и одновременно повышается ее концентрация в сыворотке крови. Эффективность лечения ПБ колхицином, 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*. Продуктом этого гена является белок пирин, или маренострин (от латинского *Mare Nostrum* — Средиземное море) [11,12].

Большинство мутаций, вызывающих ПБ, локализованы в 10 экзоне [18,19], который кодирует мотив, известный как В30.2/SPRY домен (PRYSPRY), расположенный на С-конце белка пирина. Однако, ПБ могут вызывать также мутации, затрагивающие другие доме-

ны. На N-конце белка находится домен, также называемый пирином, и домены В-box, bZIP и суперспиральный домен. После расщепления пирина каспазой-1 происходит транслокация его N-концевого фрагмента в ядро [20]. N-концевой фрагмент пирина способен активировать NF-κB путем повышения кальпаин-опосредованной деградации I κB-α. Кроме того, пирин может находиться в цитоплазме фагоцитов, связываться с тубулином и микротрубочками [21].

Пирин взаимодействует с белками ASC и CARD. В результате может происходить подавление механизмов апоптоза, однако более важный эффект связан со способностью пирина контролировать формирование ядра инфламмосомы — устойчивого к ферментативному расщеплению макромолекулярного белкового комплекса в цитоплазме клеток, необходимого для активации провоспалительных цитокинов. Существует несколько вариантов инфламмосом. Пирин способен контролировать те из них, которые активируют интерлейкин (ИЛ)-1β, либо за счет конкурентного ингибирования каспазы-1 [20], либо формируя собственную инфламмосому [22].

Экспрессия *MEFV* происходит почти исключительно в гранулоцитах и не наблюдается в лимфоцитах и моноцитах [11]. Не обнаруживают экспрессии гена и в других тканях. Согласно основной в настоящее время рабочей 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) [23], а в нашей стране — О.М. Виноградовой (1964, 1973) [5], В.А. Аствацатрянца и соавт. [24]. 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 [25,26]. У большинства пациентов возникают симптомы раздражения брюшины, сочетание которых с лихорадкой, нейтрофильным лейкоцитозом и повышением маркеров острой фазы воспаления делает этот 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.

Болезнь возникает преимущественно в детском или юношеском возрасте. В период между приступами болезненных проявлений не отмечается, а во время приступа болезни некоторые пациенты сохраняют работоспособность. Длительность приступа может составлять от 12 ч до 3 суток, а продолжительность

межприступного периода у одного и того же пациента — от нескольких дней до нескольких месяцев. Иногда приступы следуют один за другим с промежутками в 1–3 дня, но возможны и длительные ремиссии до нескольких лет.

Самое тяжелое проявление ПБ — АА-амилоидоз, строящийся из циркулирующего белка-предшественника SAA, близкого С-реактивному белку. Частота амилоидоза, по данным разных авторов, варьируется от 20 до 40% [25,26]. В любом случае, прогноз болезни определяется наличием и тяжестью амилоидоза. Основным органом-мишенью при АА-амилоидозе являются почки. В течении амилоидной нефропатии обычно удается выделить три стадии — протеинурическую, нефротическую и стадию почечной недостаточности. Нелеченный АА-амилоидоз в рамках ПБ обычно прогрессирует быстрее, чем вторичный АА-амилоидоз.

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 [27].

Несмотря на наследственный характер заболевания в настоящее время существуют эффективные методы лечения. С 1970 г. в практику вошел колхицин, который позволил не только предупреждать приступы болезни, но также проводить лечение и профилактику амилоидоза, что существенно улучшило прогноз больных. Механизм противовоспалительного действия колхицина может быть связан с торможением активности нейтрофилов, способностью уменьшать продукцию ИЛ-1, снижать проницаемость сосудистой стенки. Ежедневный прием 1 мг колхицина позволяет проводить надежную профилактику приступов ПБ и амилоидоза. Терапевтическая доза при уже сформировавшемся амилоидозе составляет 2 мг/сут. По данным клиники им. Е.М. Тареева, колхицин эффективен даже у большинства больных с нефротическим синдромом, однако эффект наступает не сразу, спустя 2–4 года постоянного приема препарата [25]. Эффективность колхицина при амилоидозе почек резко снижается на стадии почечной недостаточности, свидетельствующей о тяжести склеротических изменений. Указанные дозы обычно хорошо переносятся, в том числе при многолетнем приеме. Нередко развивающаяся в начале лечения диарея носит преходящий характер и, как правило, не требует полной отмены препарата.

Вместе с тем, колхицин изначально неэффективен приблизительно у 15–20% больных ПБ. Эффективно преодолеть колхицинорезистентность у таких больных позволяет применение ингибиторов ИЛ-1 — наиболее патогенетически обоснованных препаратов.

Помимо ПБ существуют и другие наследственные периодические воспалительные синдромы, клиническая картина которых менее четко очерчена.

**Криопиринопатии (криопирин-ассоциированный периодический синдром).** В 1962 г. Т. Muckle и М. Wells

сообщили о заболевании, выявленном у многих членов английской семьи в 5 поколениях [28]. Болезнь, передающаяся аутосомно-доминантным путем, начиналась с детства или юности у 9 из 18 членов семьи. Основными проявлениями болезни были приступы лихорадки, крапивница или отек Квинке, прогрессирующая глухота, впоследствии у 7 больных к этим симптомам присоединился амилоидоз почек, послуживший причиной смерти от уремии в возрасте 30–56 лет. Исследователи не обнаружили какого-либо определенного аллелгена для возникновения крапивницы и отека Квинке, они провоцировались, как правило, стрессом и жирной пищей. При вскрытии ни у одного из двух больных не удалось обнаружить амилоид в кохлеарном нерве или вестибулярном аппарате, Кортиев орган у них вовсе отсутствовал, отмечалась атрофия кохлеарного нерва.

Публикация утвердила взгляд на синдром Макла-Уэллса как на вариант наследственного, преимущественно нефропатического, амилоидоза, а благодаря приступообразному течению и сходству некоторых симптомов, заболевание представлялось похожим на ПБ. Взаимосвязь аллергических проявлений и глухоты оставалась неясной, что делало синдром Макла-Уэллса весьма “аморфной” болезнью.

J.T. Black (1969) обнаружил связь эпизодов крапивницы с действием холода, высыпания у женщин затухали перед и во время менструаций [29]. Это наблюдение выявило определенное сходство крапивницы при синдроме Макла-Уэллса с другим наследственным заболеванием — семейной холодовой крапивницей, также наследуемой по аутосомно-доминантному пути.

В 1969 г. О.М. Виноградова, И.Е. Тареева, В.В. Серов и И.А. Борисов описали русскую семью, в 3 поколениях которой у 11 из 13 человек имелись частые приступы лихорадки, сочетавшейся с крапивницей, желудочно-кишечной диспепсией, лимфаденопатией и миалгиями; у одного члена семьи выявлена глухота, а еще у одного — сирингомиелия [30]. У 6 членов семьи отмечено поражение почек, из них у пробанда при биопсии почки был обнаружен амилоид. У 9 членов семьи заболевание началось в первые два десятилетия жизни.

В 1999 г. L. Cuisset и соавт. обследовали три семьи больных синдромом Макла-Уэллса и обнаружили, что ген болезни локализуется в длинном плече 1 хромосомы, в зоне *Iq44*, и занимает участок между маркерами *DIS2811* и *DIS2882* [31]. В 2000 г. при исследовании генома больных наследственной холодовой крапивницей установлено, что ген холодовой крапивницы располагается в той же зоне (*Iq44* между маркерами *DIS423* и *DIS2682*), что и ген синдрома Макла-Уэллса [32].

Впервые описанная в 1940 г. R. Kile и H. Rusk семейная холодовая крапивница проявляется уртикарной или мелкомакулярной незудящей эритемой в сочетании с лихорадкой, возникающими после воздействия холода [33]. Нередко приступ сопровождается ознобом, артралгиями и скованностью суставов, а также лейкоцитозом. Разнообразие вариантов течения болезни может объ-

ясняться наличием множества различных аллелей гена либо влиянием окружающей среды на фенотип болезни. Типичный случай холодовой крапивницы характеризуется изолированным вовлечением кожи и общевоспалительными явлениями, в то время как сочетание с нейросенсорной тугоухостью характерно для синдрома Макла-Уэллса.

Указания Т. Muckle и М. Wells (1962) [28], а также G. Lague (1972) [34] на отсутствие спирального органа у больных с синдромом Iq44 могут быть объяснены атрофией, а не исходным недоразвитием этого органа. Иначе было бы невозможно объяснить возникновение тугоухости по прошествии нескольких лет после рождения. Также при исходном отсутствии слуха невозможно было бы и формирование речевого навыка. Наконец, прогрессирующий характер тугоухости свидетельствует об исходном наличии слуха.

Исследование генетики несиндромной наследственной тугоухости, ранее известной как DFNA34, позволило К. Kurima и соавт. (2000) установить, что кодирующий ее ген располагается между маркерами *DIS102* и *DIS3739* в зоне *Iq44* и накладывается на locus семейной холодовой крапивницы [35]. В настоящее время дискутируется вопрос о том, является ли этот ген одним из аллелей семейной холодовой крапивницы, или это разные гены, наследуемые сцепленно.

Результаты генетических исследований показали, что существует еще один клинический вариант заболевания, ассоциированный с этим геном — NOMID (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) [36]. Этот наиболее тяжелый вариант проявляется не только продолжительными приступами лихорадки, уртикарной сыпи и артропатии, а также нейросенсорной тугоухостью, но и сопровождается асептическим менингитом, который приводит к повышению внутричерепного давления и, как следствие, к гидроцефалии, атрофии мозга и хроническому отеку зрительного нерва и его атрофии. Больные с гидроцефалией часто имеют “типичное лицо” с выступающими лобными буграми, увеличенным объемом мозгового отдела черепной коробки и седловидным носом [37]. Типична задержка умственного развития, которая обусловлена несколькими причинами: перинатальным инсультом, воспалением центральной нервной системы и атрофией мозга. Приступы начинаются с первых недель жизни [36]. У 30–40% больных NOMID развивается деформирующая артропатия из-за нарушения кальцификации эпифизов и чрезмерного роста хряща [37].

Таким образом, хроническая холодовая крапивница, синдром Макла-Уэллса и NOMID оказались проявлениями одной и той же наследственной патологии, кодируемой геном *Iq44*. Ген кодирует белок NLRP3, который, с одной стороны содержит домен, подобный рецептору NOD (NLR), а с другой — домен пирин и, следовательно, составляет с белком пиринином и рядом других родственных белков единую белковую семью. В отличие от ПБ, индуцируемой мутациями в пирине, для ряда клинических синдромов, ассоциированных с

NLRP3, характерна зависимость от воздействия холода, поэтому белок NLRP3, в отличие от пирина, еще называют криопирином, а синдромы, ассоциированные с мутациями криопирина, — криопиринопатиями.

Белок NLRP3 образует криопириновую инфламмасому и является ее основным компонентом. Он состоит из N-концевого постоянного “домена смерти” из ~90 аминокислот и домена пирин (39–41 аминокислота), а его C-конец, богатый лейциновыми повторами, участвует в узнавании бактериальных компонентов. Другим доменом NLRP3 является АТФ-связывающая кассета (нуклеотид-связывающий домен, NBD, или НАСНТ-домен), в котором, как было показано в ряде исследований в бесклеточных системах [38] и в экспериментах *in vitro* [39], локализуется большинство мутаций при криопиринопатиях. Его мутации делают возможной активацию белка без обычной костимуляции АТФ, при этом большинство из них располагаются в непосредственной близости с гипотетическим местом связывания АТФ [40]. Мононуклеары больных NOMID или синдромом Макла-Уэллса при стимуляции липополисахаридом секретируют ИЛ-1 в более высокой концентрации, чем мононуклеары здоровых людей, но при добавлении АТФ концентрация секретируемого ИЛ-1 в обеих группах становилась одинаковой [41]. Это подтверждает гипотезу о том, что при мутациях в NLRP3 синтез ИЛ-1 становится возможным без участия АТФ. Однако при инактивирующих мутациях в месте связывания АТФ гиперпродукции ИЛ-1 не наблюдается [39]. Это доказывает необходимость связывания АТФ для активации NLRP3 у здоровых людей и возможность активации НАСНТ-домена без связывания с АТФ при криопиринопатиях [42,43].

Таким образом, криопиринопатии, как и ПБ, являются заболеваниями, при которых ведущее значение в индукции воспаления принадлежит гиперпродукции ИЛ-1 фагоцитами врожденного иммунитета без участия системы адаптивного иммунитета. В отличие от ПБ, при криопиринопатиях реализация воспаления, вероятно, меньше связана с функционированием микротубулярного аппарата, так как колхицин при криопиринопатиях обычно не эффективен. Основой лечения криопиринопатий является применение ингибиторов ИЛ-1, которые дают быстрый эффект, существенно улучшая показатели здоровья у пациентов.

**Синдром недостаточности мевалонаткиназы.** Еще одной наследственной периодической лихорадкой, ассоциированной с гиперпродукцией ИЛ-1, является синдром недостаточности мевалонаткиназы (гипериммуноглобулинемия Д, HIDS), в патогенезе которой также важную роль играет нарушение регуляции функции инфламмасы [44]. HIDS — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое мутацией в гене мевалонаткиназы (*MVK*) [45]. Описано более 100 мутаций данного гена, однако заболевание вызывают около 30% из них [46]. Наиболее распространенной мутацией, выявляемой у 50% больных, является *V377I* [47]. У большинства ее гомозиготных носителей наблюдается

легкое или даже бессимптомное течение HIDS, однако в ряде случаев развивается тяжелое заболевание, которое ранее называли мевалоновой ацидурией [95,96]. Это наиболее тяжелое проявление HIDS, характеризующееся приступами лихорадки, выраженными неврологическими нарушениями, задержкой роста и ранней смертью. Тяжесть течения HIDS коррелирует с остаточной ферментативной функцией патологического белка [50]. Как правило, при HIDS наблюдается снижение функции мевалонаткиназы до 1-10%, в наиболее тяжелых случаях активность фермента может быть снижена до 1% от нормальной.

В большинстве случаев первые клинические симптомы HIDS появляются в раннем детстве, у 78% больных первые приступы развиваются в возрасте до 12 месяцев, у 94% – до 4 лет [46]. Приступы лихорадки, как правило, продолжаются 3-7 дней и повторяются каждые 4-6 недель в течение всей жизни [51], но чаще наблюдаются в детском и подростковом возрасте [52]. Они могут быть спровоцированы вакцинацией, травмой, операцией или стрессом. Помимо лихорадки с ознобом для HIDS также характерна двусторонняя лимфаденопатия (94%), как правило, шейная, и боли в животе (72%), сопровождающиеся диареей (82%) и рвотой (56%) [53]. К другим клиническим проявлениям HIDS относятся головные боли, сплено- и гепатомегалию [51]. У 80% больных наблюдается полиартралгия, у 68% – неэрозивные артриты крупных суставов. Более чем у 80% больных отмечается сыпь – папулярная, уртикарная, узловатая или пурпура [51]. Более редкими клиническими симптомами являются серозиты, миалгии, оральные или генитальные язвы [52]. Амилоидоз – это редкое осложнение HIDS, описанное в единичных случаях [54-57].

После описания гена *MVK* некоторое время оставалась неясной его связь с патологией иммунной системы. Мевалонаткиназа экспрессируется в разных типах клеток и принимает участие в превращении мевалоновой кислоты в 5-фосфомевалоновую на начальном этапе каскада синтеза холестерина из нестероидных изопренов [58]. Как правило, мутации при мевалоновой ацидурии локализируются в каталитическом центре фермента, другие HIDS-ассоциированные мутации расположены на протяжении всего белка. Изначально рассматривали 2 патогенетических пути, проводящих к развитию заболевания. Согласно первой гипотезе, избыток мевалоновой кислоты оказывает токсическое действие. Вторая гипотеза была основана на нарушениях в каскадах сигнальных путей ввиду снижения концентрации изопреноидов [47,51]. Также при HIDS описано нарушение апоптоза лимфоцитов, однако молекулярная основа данного явления к настоящему времени не изучена. Недавние исследования по изучению сигнального пути, ведущего к развитию HIDS, показали, что вследствие недостаточности изопреноидов происходит изменение активности ГТФ-азы Rac1, фосфоинозитид-3 киназы (PI3K) и протеинкиназы B (PKB), что приводит к увеличению активности каспа-

зы-1 и синтезу ИЛ-1 $\beta$  [59].

Влияние повышенной концентрации IgD на развитие симптомов заболевания также остается неясным [60]. У некоторых детей клинические проявления HIDS появляются до повышения концентрации IgD, которая в большинстве случаев не коррелирует с тяжестью и активностью заболевания. Кроме того, у ряда больных концентрация IgD не повышается даже при наличии выраженных клинических проявлений заболевания [61].

В настоящее время нет единого мнения относительно лечения заболевания, хотя в ряде исследований, основанных на доказанной патогенетической роли ИЛ-1 $\beta$ , показана высокая эффективность ингибиторов ИЛ-1 в лечении HIDS [62,63]. Более того, у взрослых больных с нечастыми и нетяжелыми приступами нет необходимости в профилактическом постоянном применении анакинры, а достаточно введения препарата во время приступа для уменьшения его тяжести и длительности. Таким образом, исходя из выше описанного механизма развития заболевания и эффективности в его лечении блокаторов ИЛ-1 $\beta$ , ряд ученых склонны относить HIDS к заболеваниям, патогенез которых базируется на патологии инфламмосомы. Хотя некоторые данные, в частности увеличение активности мевалонаткиназы в фибробластах в условиях контролируемого фолдинга, свидетельствуют о вкладе в патогенез заболевания нарушений в фолдинге белка [64].

**TRAPS (периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухоли).** Механизмы воспаления несколько отличаются при еще одном периодическом воспалительном синдроме – TRAPS (ранее именовался семейной ирландской лихорадкой). Это заболевание характеризуется приступами лихорадки в сочетании с болями в животе (у 77% больных). Абдоминалгии сходны с таковыми при ПБ: боли начинаются резко, сопровождаются симптомами раздражения брюшины, в 1/3 случаев приводят к неоправданному хирургическому вмешательству [65]. В 64% случаев отмечаются миалгии, сочетающиеся, по данным проведенных биопсий, с моноцитарными фасцикулитами, которые можно выявить с помощью магнитно-резонансной томографии [66]. Боль обычно носит колющий характер и нередко сопровождается рожеподобной сыпью. Реже отмечается уртикарная, макулярная сыпь, она может носить серпигинозный и сетчатый характер. У половины больных наблюдаются поражение глаз в виде рецидивирующего конъюнктивита и переднего увеита, а также периорбитальные отеки [67]. К другим частым симптомам TRAPS относятся артралгии и артриты (у 51% больных), плеврит (у 32%) и неврологические проявления, такие как головная боль (у 68%), асептический менингит, неврит глазного нерва, нарушение поведения. Более редкие клиническими проявления – боли в мошонке, перикардит, фарингит и шейная лимфаденопатия [65].

Серьезным осложнением является АА-амилоидоз, который наблюдается у 24% больных с мутацией, затра-

гивающей цистеин, и у 2% пациентов без данной мутации, как правило, при отсутствии адекватного лечения. В исследовании, проведенном в США, амилоидоз развился у 14% больных с TRAPS, из них у 93% выявлялась мутация, затрагивающая цистеин [68].

Первые симптомы заболевания появляются, как правило, в детском и подростковом возрасте (в среднем, в 10 лет), однако описано начало заболевания как на первом году жизни, так и в 63 года. Существенным отличием приступов TRAPS от таковых ПБ является более длительное течение воспалительных атак – около 14 дней, однако приступ может длиться в течение многих недель.

Причиной развития TRAPS является аутосомно-доминантная мутация в гене *TNFRSF1A*, который кодирует р55 субъединицу рецептора фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNFR1) [69], что и послужило причиной переименования семейной ирландской лихорадки в TRAPS. К настоящему времени выявлено около 100 мутаций, вызывающих TRAPS. Вариант, при котором происходит замена цистеина в аминокислотной последовательности рецептора, отличается наиболее тяжелым течением и высоким риском развития амилоидоза [70]. Распространенность TRAPS в настоящее время точно не установлена, в Германии частота его диагностики составляет 5,6 на  $10^6$  детей в год [71].

В настоящее время считается, что при мутации в TNFR1 нарушается расщепление металлопротеазами внеклеточного фрагмента рецептора. В результате происходит постоянная стимуляция через мембранный рецептор и снижается внеклеточный пул растворимого рецептора, обладающего ингибиторным действием [72]. Также при мутации TNFR1 снижается его сродство к фактору некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО) [73]. Lobito и соавт. показали, что мутантные рецепторы не образуют олигомеры с рецепторами дикого типа, возможно лишь формирование гомо-олигомеров [74]. Мутации TNFR1 приводят к спонтанной активации MAPK – JNK и p38, что делает эти клетки более восприимчивыми к низким дозам воспалительных стимулов, таких как липополисахариды [75]. Повышение активности MAPK также инициирует высвобождение активных форм кислорода.

В соответствии с установленными механизмами развития TRAPS были предприняты попытки лечения TRAPS блокаторами ФНО, что в большинстве случаев ожидаемо приводило к ремиссии заболевания [76] и доказывало гипотезу о связи этого синдрома с патологией TNFR1. В то же время сетевой характер функционирования цитокинов позволяет эффективно использовать при этом заболевании также ингибиторы ИЛ-1 [77,78].

Патогенез TRAPS связан с несколько иным механизмом воспаления – нарушением фолдинга белков. Однако и в этом случае затрагиваются молекулярные механизмы врожденного иммунитета, при этом патогенез воспаления опять же сводится к активации ключевых провоспалительных цитокинов.

Открытие молекулярных механизмов описанных

периодических наследственных лихорадок позволило по-новому взглянуть на механизмы воспаления и на рубеже 2000-х годов выделить из состава аутоиммунных заболеваний особую этиологическую группу “аутовоспалительных заболеваний”, генез которых не связан с аутоагрессией системы адаптивного иммунитета (В-, Т-лимфоциты). Эти заболевания являются генетически детерминированными и связаны со спонтанной активностью фагоцитов врожденного иммунитета, характеризуются беспричинными повторяющимися приступами лихорадки в сочетании с воспалением кожи, серозных оболочек и суставов [79,80]. Характерным осложнением большинства аутовоспалительных заболеваний является вторичный АА-амилоидоз, обусловленный сохранением высоких концентраций в крови белка острой фазы воспаления SAA. Перечисленные периодические наследственные лихорадки послужили базовой моделью для отработки нового понятия.

Однако, к настоящему времени показано, что число аутовоспалительных заболеваний существенно больше. Более того аутовоспалительные реакции играют важную роль и в патогенезе таких широко распространенных, ранее считавшихся идиопатическими заболеваний, как подагра, серонегативные спондилоартропатии, воспалительные заболевания кишечника, интерстициальные болезни легких и др. Их объединение стало возможным благодаря пониманию особенностей патогенеза, в котором ведущую роль играют генетически детерминированные нарушения врожденного иммунитета, а механизмы специфического иммунитета, как гуморального, связанного с синтезом аутоантител, так и Т-клеточного, не имеют особого значения [80]. Кроме того, аутовоспалительные реакции принимают участие в патогенезе таких классических аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит и системная красная волчанка [80].

### **Классификация и общие представления о патогенезе аутовоспалительных заболеваний**

В настоящее время результаты молекулярно-генетических исследований позволили выделить 36 аутовоспалительных заболеваний, однако их число продолжает расти [81]. Названия этих заболеваний в первую очередь отражают названия генов/белков, мутации которых индуцируют развитие заболевания, однако единые принципы наднозологической классификации окончательно не разработаны и порождают многочисленные дискуссии. Большинство исследователей предлагают выделять ведущий биологический механизм, например, инфламмасомопатии и интерфернопатии, на сходных принципах основана также группировка по основному цитокину, гиперпродукция которого вызывает большинство патологических признаков и воздействие на который способно индуцировать устойчивую ремиссию. Существуют также терапевтические подходы (ингибиторы янус-киназы), воздействующие на ведущие сигнальные механизмы передачи провоспалительного

стимула, что обосновывает классификации, описывающие механизмы рецепции этого стимула и принципы регуляции функции этих рецепторов.

В идеальном случае классификация аутовоспалительных заболеваний должна учитывать характер рецепторного распознавания провоцирующих патогенов, задействованные сигнальные пути передачи этого сигнала, ведущие клетки и регуляторы их активности (цитокины, хемокины, простагландины), степень острофазового воспалительного ответа. Это может быть оценено по молекулярным маркерам в очаге воспаления и/или по набору экспрессируемых генов задействованных клеток. Однако в настоящее время такой подход недостаточно разработан и, вероятно, трудно реализуем, так как предполагает громоздкую программу обследования.

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что при разных аутовоспалительных заболеваниях 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.

Так, при синдроме Блау (увеит, сыпь и артрит, вызванные неказеозными эпителиоидными гранулемами, — саркоидоз детей) мутации поражают ген внутриклеточного рецептора NOD2. В этом случае в дендритных клетках нарушается процесс аутофагии (секвестрация белков цитоплазмы с аномальной структурой в фаголизосомы и их последующая деградация), дефектные аутофагосомы цитоплазмы блокируют систему деградации отработавших белков в фагоцитах (неполный фагоцитоз), что сопровождается образованием гранулем [82,83].

Сходный механизм нарушений характерен для интерферопатий I типа. Так, прототипический вариант этой группы заболеваний синдром Айкарди-Гутиера (врожденная энцефалопатия, напоминающая проявления врожденных вирусных инфекций) характеризуется аномальной активностью внутриклеточных сенсоров MDA-5, предназначенных для распознавания чужеродных (вирусных) двуспиральных РНК. Мутации этих

сенсоров приводят к их спонтанной активности под влиянием собственных РНК организма и последующей гиперпродукции интерферонов I типа [84].

Различные инфламмасоматии являются примером непосредственного вовлечения эффекторного механизма реализации провоспалительного стимула в гиперпродукцию провоспалительных цитокинов. В настоящее время выделяют 8 основных типов инфламмасом, которые, обычно, представляют собой конгломерат трех типов молекул — сенсора, адапторной молекулы и эффекторной молекулы. В качестве эффектора выступают различные типы каспаз, адапторной молекулой во всех случаях является ASC (*apoptosis associated speck-like protein* — протеин, подобный пятну и ассоциированный с апоптозом). Многообразие инфламмасом определяется различиями сенсорных молекул. Виды инфламмасом, их состав и ассоциация с аутовоспалительными заболеваниями суммированы в табл. 1 [81].

Наличие в составе инфламмасом прокаспазы-1 обуславливает гиперпродукцию во всех случаях ИЛ-1 и родственного ему ИЛ-18. С активностью каспазы-1 связывают также реализацию необычного типа клеточной смерти — пироптоза, при котором каспаза-1 индуцирует активацию газдермина-Д. Олигомеры последнего мигрируют в сторону мембраны клетки и формируют в мембране широкие поры диаметром 10-15 нм с последующим набуханием и разрушением клетки.

Гиперпродукция ИЛ-1 и ИЛ-18, несмотря на их родство и сходные эффекты в физиологических условиях, при аутовоспалительных заболеваниях может сопровождаться несколько отличающимися эффектами. Гиперпродукция ИЛ-1 реализует преимущественно симптомокомплекс криопиринопатий, в то время как ИЛ-18 способен индуцировать синдром активации макрофагов. Дефицит рецепторов к ИЛ-36, еще одному интерлейкину из семейства ИЛ-1, проявляется изменениями по типу псориаза. Для интерферопатий характерно наличие васкулопатий вследствие системной эндотелиальной дисфункции.

Практически все аутовоспалительные заболевания сопровождаются нарушениями в системе внутриклеточного гомеостаза белка, при которых протеасомные механизмы не справляются с возросшим потоком аномальных белков, подлежащих деградации. Однако среди

**ТАБЛИЦА 1. Варианты инфламмасом**

| Инфламмасома | Ассоциированные белки                           | Аутовоспалительные заболевания   |
|--------------|---|--|
| NLRP1        | ASC, прокаспазы-1, прокаспазы-5                 | NLRP1-ассоциированное аутовоспаление с артритом и дискератозом, ладонно-подошвенной карциномой, семейным хроническим кератозом и лихенификацией, роговичным и эпителиальным дискератозом |
| NLRP3        | ASC, прокаспазы-1, каспазы-8, NEK7, кардиолипин | Криопиринопатии, синдром Шнидлер   |
| Pyrin        | ASC, прокаспазы-1, 14-3-3                       | ПБ, семейное аутовоспалительное заболевание с нейтрофильным дерматозом   |
| NLRC4        | ASC, прокаспазы-1, NAIP                         | Заболевание, подобное синдрому активации макрофагов, криопиринопатиям  |
| NLRP6        | ASC, прокаспазы-1                               | Не установлено   |
| NLRP7        | ASC, прокаспазы-1                               | Семейные гидатидоформные родимые пятна   |
| NLRP12       | ASC, прокаспазы-1                               | Заболевание, подобное криопиринопатиям   |
| AIM2         | ASC, прокаспазы-1                               | Системная красная волчанка, псориаз  |



аутовоспалительных заболеваний можно выделить также такие, при которых дисфункция протеасом является ведущим молекулярным нарушением. К ним могут быть отнесены хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышением температуры (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 [81].

С другой стороны, дисфункция протеасом неминуемо приводит к дисфункции альтернативного механизма поддержания белкового гомеостаза — аутофагии. Деградация способом аутофагии подвергаются также инфламмосомы, аномальные внутриклеточные и мембранные рецепторы. Например, мутантные рецепторы к ФНО, не подвергаясь шеддингу (смыванию) после взаимодействия с лигандом, задерживаются на мембранах эндоплазматического ретикулума и способны индуцировать лиганд-независимый активирующий сигнал, запускающий оксидативный стресс. Это стимулирует образование инфламмосом, чем, видимо, и объясняется эффективность ингибиторов ИЛ-1 при TRAPS. Суммация процессов нарушенного гомеостаза белков приводит к превышению потенциала аутофагии и становится мощным фактором воспалительной стимуляции, в частности запускает гиперпродукцию ИЛ-23 и, следовательно, ИЛ-17 [81].

Нарушение процесса аутофагии приобретает особое значение при так называемых полигенных аутовоспалительных заболеваниях, в частности анкилозирующем спондилоартрите. Процессинг антигенов первого класса главного комплекса гистосовместимости (HLA-I) непосредственно связан с использованием аппарата протеасом и аутофагии, поэтому любые нарушения этих процессов приводят к аномальному функционированию HLA-I, особенно при носительстве таких патогенных аллелей, как HLA-B27. Повышенное средство такого аллельного белка к интерферону- $\gamma$  является фактором мощной воспалительной стимуляции и причиной внутриклеточного стресса при деградация этого комплекса методом аутофагии.

Нарушения аутофагии являются также важным фактором амилоидогенеза, так как способствуют накоплению внутри макрофагов амилоидогенного SAA с последующим формированием амилоидускоряющей субстанции (конгломерат амилоидогенных белков, не подвергшихся аутофагии, которые становятся затравочным ядром для образования амилоида в интерстиции после гибели макрофага).

Таким образом, нарушение процессов протеасомной деградация и аутофагии становится центральным моментом, объединяющим все аутовоспалительные заболевания в единую группу воспаления и амилоидогенеза.

Наиболее широко распространенная в настоящее время классификация аутовоспалительных заболеваний предполагает выделение 8 групп, представленных в табл. 2. Согласно этой классификации, выделяют заболевания, сопровождающиеся гиперпродукцией ИЛ-1, интерферопатии, заболевания с нарушением регуляторной функции NF- $\kappa$ B в кератиноцитах или в сочетании с интерферопатией или гранулематозом, заболевания с синдромом активации макрофагов, ферментопатии в клетках врожденного и адаптивного иммунитета, наконец, неклассифицируемые аутовоспалительные заболевания [81].

#### Лечение аутовоспалительных заболеваний.

Наиболее отработаны подходы к лечению аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с гиперпродукцией ИЛ-1. В двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании полный ответ на одну инъекцию канакинумаба, человеческого моноклонального IgG1 антитела к ИЛ-1 $\beta$ , был достигнут у 34 (97%) из 35 пациентов с криопиринопатиями [85]. Во время двойной слепой 24-недельной части исследования ответ на лечение сохранялся у всех 15 больных, продолжавших подкожные инъекции канакинумаба в дозе 150 мг каждые 8 недель, в то время как у 13 (81%) из 16 пациентов группы плацебо наблюдались обострения заболевания ( $p < 0,001$ ). Переход с плацебо на канакинумаб во время третьей части исследования привел к быстрому уменьшению симптомов и снижению концентрации острофазовых белков, а через 48 недель ремиссия заболевания была отмечена у 28 (90%) из 31 больного.

H. Lachmann и соавт. провели мета-анализ 5 исследований, в которых изучались эффективность и безопасность канакинумаба в целом у 185 больных криопирин-ассоциированным периодическим синдромом. Полный ответ был достигнут у 109 (85,2%) из 128 пациентов, которые ранее не получали ингибитор ИЛ-1 $\beta$ . У 84 из 128 пациентов доза составляла 150 мг или 2 мг/кг, а у 42 больных она была увеличена до 300 мг или 600 мг (4-8 мг/кг). У 142 (89,3%) из 159 пациентов не были зарегистрированы рецидивы заболевания. К концу исследования у пациентов, получавших канакинумаб в дозе 150 мг (2 мг/кг) каждые 8 недель, отмечено более значительное снижение активности заболевания, которую оценивали на основании общего мнения врачей и наличия симптомов, чем у пациентов, которым потребовалось увеличение дозы (на 91,4% и 60,0-77,8%, соответственно). К концу исследования низкая активность болезни наблюдалась у 92,0% больных с семейной холодовой крапивницей, 85,1% пациентов с синдромом Макла-Уэллса и 81,8% больных с NOMID.

Данный мета-анализ подтвердил эффективность терапии канакинумабом у пациентов со всеми фенотипами криопирин-ассоциированного периодического синдрома. Увеличение дозы препарата чаще всего требовалось более молодым пациентам и больным с

## ЛЕКЦИИ

**ТАБЛИЦА 2. Классификация аутоиммунных заболеваний**

| Аутовоспалительные заболевания  | Ген                          | Преимущественно вовлеченный цитокин                 |
|---|------------------------------|---|
| <i>Вызванные гиперпродукцией ИЛ-1</i>   |                              | ИЛ-1  |
| Криопиринопатии   | <i>NLRP3 (1q44)</i>          |   |
| ПБ  | <i>MEFV (16p13.3)</i>        |   |
| Семейное аутовоспаление с нейтрофильным дерматозом                                  | <i>MEFV (16p13.3)</i>        |   |
| Дефицит мевалонаткиназы   | <i>MVK (12q24.11)</i>        |   |
| TRAPS   | <i>TNFRSF1A (12p13.31)</i>   |   |
| Синдром Маджида   | <i>LPIN2 (18p11.31)</i>      |   |
| DIRA  | <i>IL1RN (2q13)</i>          |   |
| <i>Опосредованные интерфероном</i>  |                              | Интерферон I типа                                   |
| SAVI  | <i>TMEM173 (5q31.2)</i>      |   |
| AGS7  | <i>IFIH (2q24.2)</i>         |   |
| AGS1  | <i>TREX1 (3p21.31)</i>       |   |
| AGS2  | <i>RNASEH2B (13q14.3)</i>    |   |
| AGS3  | <i>RNASEH2C (11q13.1)</i>    |   |
| AGS4  | <i>RNASEH2A (19p13.2)</i>    |   |
| AGS5  | <i>SAMHD1 (20q11.23)</i>     |   |
| AGS6  | <i>ADAR (1q21.3)</i>         |   |
| CANDLE  | <i>PSMB8 (6p21.32)</i>       |   |
| SPENCD  | <i>ACP5 (19p13.2)</i>        |   |
| Дефицит USP18   | <i>USP18 (22q11.21)</i>      |   |
| <i>Вызванные дисрегуляцией NF-κB в кератиноцитах</i>                                |                              | ИЛ-17/ИЛ-23/ИЛ-36                                   |
| CAMPS   | <i>CARD14 (17q25.3)</i>      |   |
| AMPS  | <i>API3 (2q36.1)</i>         |   |
| DITRA   | <i>IL36RN (2q13)</i>         |   |
| <i>Вызванные дисрегуляцией NF-κB и вовлечением интерферонового сигнального пути</i> |                              | ФНО, но также ИЛ-1 (HA20) и интерферон (NDAS, ORAS) |
| ORAS  | <i>OTULIN (5p15.2)</i>       |   |
| NDAS  | <i>IKBKKG (Xq28)</i>         |   |
| HA20  | <i>TNFAIP3 (6q23.3)</i>      |   |
| <i>Вызванные дисрегуляцией NF-κB и гранулематозом</i>                               |                              |   |
| Синдром Блау  | <i>NOD2/CARD15 (16q12.1)</i> |   |
| LACC1   | <i>LACC1 (13q14.11)</i>      |   |
| <i>Вызванные системной активацией макрофагов (± повышение ИЛ-18)</i>                |                              | ИЛ-18   |
| NLRC4-MAS   | <i>NLRC4 (2p22.3)</i>        |   |
| XLP2-MAS  | <i>XIAP (Xq25)</i>           |   |
| <i>Нарушенная цитотоксичность</i>   |                              |   |
| Без альбинизма  |                              |   |
| FHL2  | <i>PRF1 (10q22.1)</i>        |   |
| FHL3  | <i>UNC13D (17q25.1)</i>      |   |
| FHL4  | <i>STX11 (6q24.2)</i>        |   |
| FHL5  | <i>STXBP2 (19p13.2)</i>      |   |
| С альбинизмом   |                              |   |
| CHS   | <i>LYST (1q42.3)</i>         |   |
| GS2   | <i>RAB27A (15q21.3)</i>      |   |
| HPS2  | <i>AP3B1 (5q14.1)</i>        |   |
| <i>Вызванные ферментопатией в клетках врожденного и адаптивного иммунитета</i>      |                              | Неясно  |
| PLAID   | <i>PLCG2 (16q23.3)</i>       |   |
| APLAID  | <i>PLCG2 (16q23.3)</i>       |   |
| Херувизм  | <i>SH3BP2 (4p16.3)</i>       |   |
| <i>Неклассифицируемые</i>   |                              |   |
| С аккумуляцией внутриклеточного стресса   |                              | Дефицит ИЛ-10                                       |
| PAPA  | <i>PSTPIP1 (15q24.3)</i>     |   |
| PFIT  | <i>WDR1 (4p16.1)</i>         |   |
| DADA2   | <i>ADA2 (22q11.1)</i>        |   |
| IBD28   | <i>IL10RA (11q23.3)</i>      |   |
| IBD25   | <i>IL10RB (21q22.11)</i>     |   |
| IBD с дефицитом ИЛ-10   | <i>IL10 (1q32.1)</i>         |   |
| NISBD   | <i>ADAM17 (2p25.1)</i>       |   |

NOMID. Увеличения частоты нежелательных явлений, в том числе серьезных, при повышении дозы препарата, а также в более молодом возрасте отмечено не было.

Эффективность канакинумаба в лечении других периодических лихорадок была установлена в международном многоцентровом плацебо-контролируемом

исследовании CLUSTER, в которое были включены 63 больных колхицин-резистентной ПБ, 72 пациента с недостаточностью мевалонаткиназы и 46 больных с TRAPS [87]. Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых был достигнут полный ответ через 15 дней и отсутствовали новые обострения в течение

ние 16 недель. Во всех трех когортах больных канакинумаб по эффективности достоверно превосходил плацебо: частота достижения первичной конечной точки в группах канакинумаба и плацебо составила, соответственно, 61% и 6%, среди пациентов с ПБ ( $p < 0,001$ ), 35% и 6% среди больных с недостаточностью мевалонаткиназы ( $p = 0,003$ ) и 45% и 8% среди больных с TRAPS ( $p = 0,006$ ). При включении в анализ пациентов, у которых дозы канакинумаба была увеличена до 300 мг каждые 4 недели в связи с недостаточной эффективностью лечения, частота полного ответа увеличилась до 71% у больных ПБ, 57% у пациентов с недостаточностью мевалонаткиназы и 73% у больных с TRAPS. Продолжение лечения канакинумабом у больных, достигших полного ответа, позволяло сохранить достигнутый эффект в течение 24 недель у всех больных ПБ, 82% пациентов с недостаточностью мевалонаткиназы и 83% больных TRAPS.

Разработке обоснованных методов лечения других аутовоспалительных заболеваний препятствует их крайняя редкость. При интерферопатиях предполагают потенциальную эффективность ингибиторов янускиназ.

#### Конфликт интересов: нет.

1. И.И.Мечников. Избранные биологические произведения. Москва Изда - тельство АН СССР 1950; 828с.
2. Robbins and Cotran. Pathologic basis of disease. Elsevier Philadelphia 2005; 1525 p.
3. Reimann H. Periodic disease a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. JAMA 1948;136:239.
4. Reimann H. Periodic diseases. Oxford 1963.
5. Виноградова О.М. Периодическая болезнь. М. Медицина 1973.
6. 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.
7. Alt HL, Barker MH. Fever of unknown origin. JAMA;1930:1457.
8. 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.
9. Shohat M, Livneh A, Zemer D, et al. Twin studies in familial Mediterranean fever. Am J Med Genet 1992;44:179.
10. Reimann H, Moadiè J, Semerdjian S, Sahoyoun P. Periodic peritonitis – heredity and pathology. Report of seventy-two cases. JAMA 1954;154:1254.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Козловская Л.В. Роль нейтрофилов в патогенезе периодической болезни. Дисс... канд. мед. наук. Москва 1974: 107с.
18. Toutou I, Lesage S, McDermott M, et al. Infervers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. Hum Mutat 2004;24:194–98.
19. Milhøvet F, Cuisset L, Hoffman HM, et al. The infervers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. Hum Mutat 2008;29:803–8.
20. 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; 112:1794–803.
21. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. Blood 2001;98:851–9.
22. 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(2):236–49.
23. Sohar E, Gafni J, Chaimow M, et al. A Survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med 1967;43:227.
24. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х., Периодическая болезнь у детей. Ереван, Айкастан 1989.
25. 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.
26. 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.
27. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997;40:1879.
28. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. Quart J Med 1962;31:235–48.
29. Black JT. Amyloidosis, deafness, urticaria and limb pains: a hereditary syndrome. Ann Intern Med 1969;70:989–94.
30. Виноградова О.М., Тареева И.Е., Серов В.В., Борисов И.А. Первичный семейный амилоидоз. Терапевтический архив 1969;2:105–12.
31. Cuisset L, Drenth J, Berthelot J-M, et al. Genetic linkage of the Muckle-Wells syndrome to chromosome 1q44. Am J Hum Genet 1999;65:1054–9.
32. Hoffmann HM, Wright FA, Broide DH, et al. Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. Am J Hum Genet 2000;66:1693–8.
33. Kile RL, Rusk HA. A case of cold urticaria with unusual family history. JAMA 1940;114:1067–8.
34. Lagrue G, Vernant JP, Revuz J, et al. Syndrome de Muckle et Wells. Nouv Presse Med 1972;1:2223–26.
35. Kurima K, Szymko Y, Rudy S, et al. Genetic map localization of DFNA34 and DFNA36, two autosomal dominant nonsyndromic deafness loci. The Molecular Biology of Hearing and Deafness Bethesda 1998; October 8–11.
36. Goldberg-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. N Engl J Med 2006;355(6):581–92.
37. 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(7):2375–86.
38. Faustini B, Lartigue L, Bruey JM, et al. Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation. Mol Cell 2007;25(5):713–24.
39. Duncan JA, Bergstralh DT, Wang Y, et al. Cryopyrin/NALP3 binds ATP/dATP, is an ATPase, and requires ATP binding to mediate inflammatory signaling. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104(19):8041–6.
40. 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(4):1273–85.
41. 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(9):3138–48.
42. 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.
43. Pelegrin 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.
44. Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. Annu Rev Immunol 2009;27:621–68.
45. Houten SM, Kuis W, Duran M, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. Nat Genet 1999;22(2):175–77.
46. van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. Medicine (Baltimore) 2008;87(6):301–10.
47. Houten SM, van Woerden CS, Wijburg FA, et al. Carrier frequency of the V377I (1129G>A) MVK mutation, associated with Hyper-IgD and periodic fever syndrome, in the Netherlands. Eur J Hum Genet 2003;11(2):196–200.
48. Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. Orphan J Rare Dis 2006;1:13.
49. Ruiz Gomez A, Couce ML, Garcia-Villoria J, et al. Clinical, genetic, and therapeutic diversity in 2 patients with severe mevalonate kinase deficiency. Pediatrics 2012;129(2):e535–9.
50. Cuisset L, Drenth JP, Simon A, et al. Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome. Eur J Hum Genet 2001;9(4):260–6.
51. Drenth JP, Boom BW, Toonstra J, Van der Meer JW. Cutaneous manifestations and histologic findings in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. International Hyper IgD Study Group. Arch Dermatol 1994;130(1):59–65.
52. Bader-Meunier B, Florkin B, Sibilia J, et al. Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients. Pediatrics 2011;128(1):e152–9.
53. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. Arthritis Rheum 2008;58(6):1823–32.
54. Lachmann HJ, Goodman HJ, Andrews PA, et al. AA amyloidosis complicating hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome: a report of two cases. Arthritis Rheum 2006;54(6):2010–4.
55. Obici L, Manno C, Muda AO, et al. First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. Arthritis Rheum 2004;50(9):2966–9.
56. Siewert R, Ferber J, Horstmann RD, et al. Hereditary periodic fever with systemic amyloidosis: is hyper-IgD syndrome really a benign disease?. Am J Kidney Dis 2006;48(3):e41–5.
57. Li Cavoli G, Passantino D, Tortorici C, et al. Renal amyloidosis due to hyper-

- IgD syndrome. *Nefrologia* 2012;32(6):865-66.
58. Hoffmann G, Gibson KM, Brandt IK, et al. Mevalonic aciduria - an inborn error of cholesterol and nonsterol isoprene biosynthesis. *N Engl J Med* 1986;314(25):1610-14.
  59. Kuijk LM, Beekman JM, Koster J, et al. HMG-CoA reductase inhibition induces IL-1beta release through Rac1/PI3K/PKB-dependent caspase-1 activation. *Blood* 2008;112(9):3563-73.
  60. Simon A, Bijzet J, Voorbij HA, et al. Effect of inflammatory attacks in the classical type hyper-IgD syndrome on immunoglobulin D, cholesterol and parameters of the acute phase response. *J Intern Med* 2004;256(3):247-53.
  61. Simon A, van Deuren M, Tighe PJ, van der Meer JW, Drenth JP. Genetic analysis as a valuable key to diagnosis and treatment of periodic Fever. *Arch Intern Med* 2001;161(20):2491-3.
  62. Cailliez M, Garaix F, Rousset-Rouvière C, et al. Anakinra is safe and effective in controlling hyperimmunoglobulinaemia D syndrome-associated febrile crisis. *J Inher Metab Dis* 2006;29(6):763.
  63. 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.
  64. Mandey SH, Schneiders MS, Koster J, Waterham HR. Mutational spectrum and genotype-phenotype correlations in mevalonate kinase deficiency. *Hum Mutat* 2006;27(8):796-802.
  65. Stojanov S, McDermott MF. The tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: current concepts. *Expert Rev Mol Med* 2005;7:1-18.
  66. Hull KM, Wong K, Wood GM, Chu WS, Kastner DL. Monocytic fasciitis: a newly recognized clinical feature of tumor necrosis factor receptor dysfunction. *Arthritis Rheum* 2002;46(8):2189-94.
  67. Jesus AA, Oliveira JB, Aksentijevich 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):1421-25.
  68. Aksentijevich I, Galon J, Soares M, et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Hum Genet* 2001;69(2):301-14.
  69. McDermott MF, Aksentijevich 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.
  70. 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.
  71. Lainka E, Neudorf U, Lohse E et al. Incidence of TNFRSF1A mutations in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:987-91.
  72. 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.
  73. Todd I, Radford PM, Draper-Morgan KA, et al. Mutant forms of tumour necrosis factor receptor I that occur in TNF-receptor-associated periodic syndrome retain signalling functions but show abnormal behaviour. *Immunology* 2004;113(1):65-79.
  74. 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.
  75. 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.
  76. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(5):349-68.
  77. 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.
  78. 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;35:357-8.
  79. McDermott MF, Aksentijevich 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.
  80. Ombrello MJ, Kastner DL. Autoinflammation in 2010: expanding clinical spectrum and broadening therapeutic horizons. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(2):82-4.
  81. Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. *Textbook of autoinflammation*. Springer, Switzerland. 2019, 793 p.
  82. Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis and rash. *J Pediatr* 1985;107:689-93.
  83. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001;29:19-20.
  84. Kretschmer S, Lee-Kirsch MA. Type I interferon mediated autoinflammation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2017;49:96-102.
  85. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360(23):2416-25.
  86. Lachmann H, Kuemmerle-Deschner JB, Heike T, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with cryopyrin associated periodic syndrome: results from meta-analysis of 5 studies. *Arthr Rheum* 2012;64(10Suppl):S321-22.
  87. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018;378(20):1908-19.

## Autoinflammatory diseases

V.V. Rameev, L.V. Lysenko (Kozlovskaya), M.V. Bogdanova, S.V. Moiseev

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

Autoinflammatory diseases are a group of disorders caused by a dysregulation of the innate immune system. Unlike autoimmune diseases, they are not associated with changes in humoral or cellular immunity. The authors review the current classification, clinical manifestations and treatment of various systemic autoinflammatory diseases, including cryopyrin-associated periodic syndrome, familial Mediterranean fever, HIDS, and TRAPS.

**Key words.** *Autoinflammation, cryopyrin-associated periodic syndrome, familial Mediterranean fever, HIDS, TRAPS, interleukin-1, canakinumab.*

**Conflict of interest:** none declared.

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

**To cite:** Rameev V, Lysenko (Kozlovskaya) L, Bogdanova M, Moiseev S. Autoinflammatory diseases. *Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(4):49-60 (In Russ.]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-49-60.