



КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Современные подходы к лечению колхицинрезистентной периодической болезни

**В.В. Рамеев¹, М.В. Богданова², П.П. Тао¹, Е.С. Федоров³, С.О. Салугина³,
А.Х. Симонян⁴, С.В. Моисеев^{1,2}, Л.В. Козловская¹, Н.А. Мухин^{1,2}**

¹ Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

² Кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова

³ НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой

⁴ Ереванский государственный медицинский университет

В клиническом разборе обсуждается проблема аутовоспалительных заболеваний, в том числе периодической болезни (ПБ). Основой лечения ПБ остается колхицин, который эффективно предупреждает приступы абдоминалгий и развитие или прогрессирование АА-амилоидоза. Терапия колхицином неэффективна примерно у 15-20% больных ПБ. В таких случаях используют современные генно-инженерные биологические препараты, блокирующие интерлейкин-1, такие как канакинумаб.

Ключевые слова. Аутовоспалительные заболевания, периодическая болезнь, колхицин, блокаторы интерлейкина-1, канакинумаб.

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (3), 59-68.

Н.А. Мухин. Каждый врач сталкивался в своей практике со случаями лихорадки неясного генеза, когда необходимо было проводить сложный диагностический поиск и исключить многочисленные инфекции, в том числе сепсис и инфекционный эндокардит, и ревматические заболевания и, тем не менее не удавалось выяснить причину повышения температуры тела. Многие также наблюдали больных с периодическими относительно доброкачественными лихорадками, сочетающимися с приступообразными абдоминалгиями, кожной сыпью, артритом. На протяжении десятилетий этиология и патогенез этого периодического синдрома

оставались неясными. В 1945 г. он был выделен в самостоятельную нозологическую единицу под названием “доброкачественный пароксизмальный перитонит”. S. Siegal., который описал данное заболевание у 11 больных и подчеркнул распространенность его среди евреев и армян. Термин “периодическая болезнь” предложил Reimann в 1948 г. Он объединил ряд периодически возникающих синдромов – лихорадку, перитонит, артралгию, встречающихся в основном у евреев, и отметил их стереотипный и доброкачественный характер.

А.Х. Симонян. Отдельные описания болезни существовали и ранее. Так, еще в 1626 г. Aubrey сообщил о своем страдании, которое проявлялось ознобом, тошнотой, рвотой, периодическими болями в животе, длящимися около 12 ч. Janeway и Mosental в 1908 г. наблюдали “необычный пароксизмальный синдром” в виде лихорадки и абдоминальных болей, повторяющихся каждую пятницу, у 16-летней еврейки. Alt и Barker в 1930 г. описали двух братьев армян, с детства страдавших приступами абдоминальных болей с лихорадкой, которые продолжались в течение 1-2 суток и рецидивировали каждые 3-4 дня. Levine и Richter в 1935 г. наблюдали одного еврея и двух армян с повторяющимися болями в животе, которые считали проявлением болезни Шенлейна-Геноха. В Армении периодическая болезнь (ПБ) была впервые описана Л.А. Оганесяном и В.М. Авакяном в 1938 г. под названием “шестидневная лихорадка” у 7 армян. Болезнь проявлялась абдоминалгией с лихорадкой, нейтрофильным лейкоцитозом и увеличением СОЭ. Исследователи предполагали инфек-

Адрес: Москва, 119435, ул. Россолимо, 11/5, Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева

ционную природу болезни. Н. Heller в 1955 г. предложил термин “семейная средиземноморская лихорадка” (*familial Mediterranean fever* – FMF).

Связь ПБ с этнической принадлежностью была позднее показана в крупных исследованиях. Так, среди 253 больных ПБ, обследованных Н. Heller и соавт. (1961), 158 были евреями-сефардами, 54 – армянами, 20 – арабами. По данным S.Sohar (1967), 200 из 357 больных ПБ были евреями, 87 – армянами и 38 – арабами. Среди евреев-сефардов – потомков евреев, покинувших Испанию в 1492 году, частота ПБ составляет 1:250–1:1000, среди евреев-ашкенази, предки которых населяли Восточную Европу – 1:73000; среди армян Калифорнии – 1:500. В Армении число пациентов с ПБ достигает 30000 человек (11:1000).

В.В. Рамеев. В известной монографии О.М. Виноградовой “Периодическая болезнь”, изданной в 1973 г. [1], указано, что в границах СССР 90% больных ПБ были армянами или евреями. Однако в настоящее время не рекомендуется использовать этнический критерий в диагностике заболевания, так как ПБ встречается и среди других народов. В частности, мы наблюдали ПБ у итальянца, пуштунца, многочисленных представителей народов Северного Кавказа (аварцев, кумыков, осетин) и др. Тем не менее, самая высокая частота гетерозиготного носительства гена ПБ отмечается среди армян (каждый седьмой) и евреев-сефардов (каждый восьмой).

Н.А. Мухин. Значительные успехи в лечении ПБ, в том числе осложненной амилоидозом, были достигнуты благодаря исследованиям S. Goldfinger (1972) и Н. Mamou (1976), наблюдавших положительный эффект колхицина при этом заболевании. Терапия колхицином не только предупреждает приступы болезни, но и позволяет избежать развития или замедлить прогрессирование амилоидоза. Какой механизм действия колхицина и тактика лечения ПБ?

Л.В.Козловская. Колхицин влияет на функцию внутриклеточных каркасных структур, в том числе вызывает деполяризацию микротрубочек и изменяет внутриклеточное содержание циклических нуклеотидов. Препарат оказывает гипокальциемическое действие, тем самым предотвращая процессы дегрануляции нейтрофилов – главных источников пирогенов и провоспалительных факторов при ПБ. Подавление дегрануляции тучных клеток способствует уменьшению сосудистой проницаемости и препятствует проникновению белков, в том числе предшественников амилоида, в ткани. Под влиянием колхицина уменьшается внутриклеточный синтез предшественников амилоида и блокируется их выделение во внеклеточную среду. Нарушение сборки амилоидных фибрилл происходит вследствие подавления протеолитического расщепления SAA до AA, а также торможения синтеза амилоидускоряющего фактора. Патогенетическая обоснованность колхицинолечения при ПБ получила еще одно доказательство после обнаружения дефекта Р-гликопротеинового насоса в нейтрофилах, благодаря которому происходит избирательное накопление препарата в нейтрофильных гранулоцитах, где он влияет на сократительные белки и, вероятно, на экспрессию MEFV.

тельное накопление препарата в нейтрофильных гранулоцитах, где он влияет на сократительные белки и, вероятно, на экспрессию MEFV.

Терапия колхицином в дозе 1 мг/сут обеспечивает надежную профилактику приступов ПБ и развития амилоидоза. При наличии амилоидоза необходим прием не менее 2 мг препарата в сутки. Лечение колхицином увеличивает среднюю продолжительность жизни больных амилоидозом с 6,7 до 16 лет от момента выявления протеинурии. По данным О.М. Виноградовой и соавт., колхицин вызывает уменьшение или полное исчезновение нефротического синдрома и протеинурии, однако он неэффективен при хронической почечной недостаточности. Сомнения в эффективности препарата на стадии почечной недостаточности, свидетельствующей о тяжелых склеротических изменениях в почках, высказываются и другими авторами. Приблизительно у 15–20% больных колхицин бывает изначально неэффективным.

Н.А. Мухин. Современный взгляд на патогенез ПБ и подходы к преодолению колхицинорезистентности у больных ПБ обсудим на примере клинического наблюдения.

П.П. Тао. Пациент Т., 41 год, армянин по национальности. Примерно с 20 лет 1–2 раза в год беспокоили несильные боли в животе без четкой локализации, которые не сопровождалась симптомами раздражения брюшины и проходили в течение 3–4 дней. Диагностировали хронический панкреатит. Ухудшение самочувствия в возрасте 38 лет, когда появились отеки голеней. При лабораторном обследовании выявлены признаки нефротического синдрома (суточная протеинурия 3,2 г, альбумин крови 30,2 г/л, общий белок 55,7 г/л) при отсутствии нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ 89 мл/мин/1,73 м²), а также повышение уровня С-реактивного белка (12,9 мг/л) и СОЭ (25 мм/ч). При гистологическом исследовании биоптата почки выявлен амилоид AA-типа.

Старший брат пациента страдал ПБ, диагноз которой был подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании. Получал лечение колхицином в дозе 2 мг/сут, однако приступы перитонита и лихорадки сохранялись. Болезнь осложнилась развитием AA-амилоидоза. Умер от терминальной почечной недостаточности.

С учетом отягощенного семейного анамнеза было проведено молекулярно-генетическое исследование: выявлена M694V/M694V мутация гена MEFV. Начата терапия колхицином в дозе 1,5 мг/сут. До начала приема препарата сывороточная концентрация S100A12 составила 782,2 нг/мл. В течение 6 месяцев лечения абдоминалгии не рецидивировали, однако отмечено нарастание нефротического синдрома (суточная протеинурия 6,3 г, альбумин 25,9 г/л, общий белок 46,7 г/л). Уровень С-реактивного белка – 7,2 мг/л, СОЭ – 15 мм/ч. Концентрация S100A12 снизилась до 673,5 нг/мл, но по-прежнему значительно превышала норму.

Прогрессирование амилоидной нефропатии и высокая сывороточная концентрация S100A12 указывали на сохранение активности воспаления, в связи с чем было начато лечение канакинумабом (моноклональными антителами к интерлейкину-1), а доза колхицина увеличена до 2,5 мг/сут. Через полгода лечения приступы ПБ не возникали, суточная протеинурия снизилась до 1,3 г, нормализовались уровни альбумина и общего белка (41 г/л и 63 г/л, соответственно). СОЭ составляла 9 мм/ч, С-реактивный белок – <5 мг/л. Продолжено лечение канакинумабом, переносимость которого была хорошей. Через год протеинурия снизилась до 0,37 г/л. К настоящему времени длительность наблюдения достигла 3 лет. Сохраняется ремиссия нефротического синдрома, функция почек сохранна, воспалительные атаки отсутствуют.

Н.А. Мухин. Еще 20 лет назад диагноз ПБ устанавливали только по клиническим критериям, в частности, необходимым признаком считали наличие приступов доброкачественного перитонита. У нашего пациента их не было, а диагноз предполагался на основании наличия ПБ у брата и развития амилоидной нефропатии. Существенным достижением последних лет стала возможность молекулярно-генетического подтверждения диагноза благодаря обнаружением гена ПБ. Каковы современные представления о патогенезе ПБ?

В.В. Рамеев. Ген *MEFV* (*Mediterranean Fever* – Средиземноморская лихорадка – название ПБ, принятое в англоязычной литературе) был открыт в 1997 г. Продуктом гена является белок пирин, нарушение функции которого приводят к развитию ПБ. Ген экспрессируется преимущественно в клетках фагоцитарной системы – нейтрофилах, макрофагах, дендритных клетках. Самой частой мутацией является *M694V*, которая в гомозиготном состоянии или в сочетании с другими патогенными мутациями по нашим данным встречается у 82% больных. По мнению многих исследователей эта мутация сопровождается наиболее тяжелыми и частыми приступами ПБ. По-видимому, именно среди носителей этой мутации в первую очередь следует ожидать случаи резистентности к колхицину.

Мутация *M694V*, как и большинство других патогенных мутаций пирина, находится в 10 экзоне [2,3], который кодирует мотив, известный как B30.2/SPRY домен, расположенный на С-конце белка пирина. На N-конце белка находится домен, называемый пирином, а также домены В-box, bZIP и суперспиральный домен. Наличие такой структуры первоначально позволяло предположить, что пирин является фактором транскрипции [4]. В дальнейшем способность к связыванию с ДНК у пирина обнаружена не была. После расщепления пирина каспазой-1 происходит транслокация его N-концевого фрагмента из ядра [5], по-видимому, по системе клеточного веретена, так как пирин, находясь в цитоплазме моноцитов, может связываться с тубулином и микротрубочками [6]. Вероятно, на этом этапе активность пирина может контролироваться колхицином, так как препарат дестабилизирует систему микротрубочек

[7], что и объясняет возможность эффективного лечения ПБ колхицином.

По наличию одноименного домена в составе пирина в настоящее время выделяют целое семейство пиринсодержащих белков, в том числе к этой группе относят криопирин (NLRP3) и NOD-2. Объединение этих белков в одно семейство по сходству структуры предполагает не только близкие функциональные свойства этих белков, но и возможность их конкуренции или даже антагонизма. Изучение функции криопирина позволило приблизиться к пониманию биологии пирина и, следовательно, патогенеза ПБ. Криопирин, как и пирин, экспрессируется в цитоплазме макрофагов и нейтрофилов и при активации способен связываться с другими белками с образованием крупного молекулярного комплекса – инфламмосомы (от англ. *inflammation* – воспаление) [8]. В настоящее время выделены различные варианты инфламмосом, которые именуют по основному формирующему белку – криопириновой (или NLRP3) и др. Из-за строго упорядоченной структуры с обилием β-складчатой конформации инфламмосомы обладают свойством двойного лучепреломления, т.е. являются физиологической внутриклеточной формой амилоида. Такая структура придает инфламмосоме относительную устойчивость к ферментам и, следовательно, обеспечивает надежную реализацию провоспалительных функций фагоцитами. В состав криопириновой инфламмосомы входят вспомогательный белок ASC и прокаспазы-1, превращающаяся в активную каспазу-1. Последняя вызывает активацию и секрецию интерлейкинов (ИЛ)-1 и 18, которые являются мощными провоспалительными цитокинами. Образование инфламмосомы, инициирующей воспалительный ответ, – это нормальная реакция, обеспечивающая защиту от чужеродных микроорганизмов, прежде всего, бактерий. Однако мутации гена *NLRP3* сопровождаются неконтролируемой активацией инфламмосомы, повышением экспрессии ИЛ-1 и развитием клинической картины криопиринопатий – еще одного варианта семейных периодических лихорадок.

Не так давно опубликованы данные о том, что пирин способен ингибировать адапторный белок ASC. Как уже указывалось, этот белок является компонентом ядра инфламмосомного комплекса, а его гомотипическое взаимодействие с криопирином и каспазой вызывает активацию ИЛ-1β. Ингибирование ASC пирином ведет к удалению компонентов инфламмосомы из зоны ее формирования. Таким образом, пирин является регулятором провоспалительной активности фагоцитов.

Единой точки зрения на механизмы действия мутантного пирина в настоящее время нет. В качестве основной причины развития ПБ считают непосредственное взаимодействие мутантного пирина и ASC с последующей активацией каспазы-1 [5], либо формирование пирином собственной инфламмосомы [9]. Однако в различных экспериментальных условиях были данные в пользу как про-, так и противовоспалительных свойств пирина. Так, первые результаты свидетель-

ствовавали о противовоспалительной роли пирина: у мышей с дефицитом функции гена *MEFV* концентрация цитокинов в ответ на стимуляцию липополисахаридом резко возрастала, что приводило к гибели животных [9]. Дефицит функции гена *MEFV* у мышей достигался выключением значительной части 10 экзона, где расположено большинство мутаций, вызывающих ПБ. В то же время при нарушении взаимодействия мутантного домена V30.2 пирин с каспазой-1 продукция ИЛ-1 β у мышей оказалась резко сниженной [10,11]. Однако роль мутаций домена V30.2 в развитии ПБ остается спорной. Показано, что гиперпродукция немутантного пирин клетками 293T серии, которые экспрессируют ASC и прокаспазу-1, приводит к активации инфламмосомы, а гиперпродукция мутантной формы пирин не усиливает активацию каспазы-1 [9]. Такое противоречие, наиболее вероятно, свидетельствует о способности пирин проявлять провоспалительные или противовоспалительные свойства в зависимости от конкретных условий. Возможность усиления секреции ИЛ-1 β под действием мутантного пирин при ПБ подтверждается купированием приступов болезни при парентеральном введении рекомбинантного антагониста рецептора ИЛ-1 – анакинры [12].

Говоря о патогенезе ПБ, как и других семейных периодических лихорадок, можно выдвинуть несколько ключевых положений. Во-первых, основным субъектом воспаления являются клетки фагоцитарной системы – нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки; воспалительные реакции с участием клеток гуморального или Т-лимфоцитарного иммунитета нехарактерны и носят вторичный характер. Во-вторых, спонтанные воспалительные атаки, запущенные фагоцитами, как правило, генетически детерминированы и реализуются через активную устойчивую гиперпродукцию ИЛ-1 и других цитокинов или их избыточные эффекты. На этих принципах было сформулировано понятие аутовоспаления, которое в определенной мере противопоставлено аутоиммунным процессам. В-третьих, ключевая роль провоспалительных цитокинов в развитии семейных периодических лихорадок означает возможность эффективной борьбы с ними с помощью современных средств антицитокиновой терапии.

Н.А. Мухин. Таким образом, патогенез семейных периодических лихорадок имеет сходные черты. Каковы принципы их дифференциальной диагностики?

Е.С. Федоров. Среди семейных периодических лихорадок можно выделить группу так называемых инфламмосомопатий. В этом случае генетические мутации белков, входящих в состав инфламмосомы или регулирующих ее активность, приводят к неконтролируемой продукции провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-1. Заболевания, связанные с мутациями белка NLRP3 (криопиринопатии), относятся к внутренним инфламмосомопатиям, а заболевания, обусловленные мутациями регуляторных белков (пирин, PSTPIP1 и мевалонаткиназа) – к внешним инфламмосомопатиям [13].

Криопиринопатии развиваются при мутации гена, кодирующего белок NLRP3. Его называют также криопирином из-за связи некоторых симптомов заболевания с переохлаждением [14,15]. Белок NLRP3 является основным компонентом инфламмосомы, его мутации делают возможной активацию инфламмосомы без обычной костимуляции АТФ [16]. Криопиринопатии включают в себя 3 нозологические формы: семейную холодовую крапивницу, синдром Макла-Уэллса и синдром NOMID/CINCA [17]. В последние годы их обозначают термином “криопирин-ассоциированный периодический синдром”.

Семейная холодовая крапивница – наиболее легкое по течению заболевание. Оно проявляется лихорадкой, вызываемой общим переохлаждением (93%), полиартралгией (96%) и уртикарной сыпью (100%), появляющейся через 1-2 ч после переохлаждения и сохраняющейся в течение 12-48 ч. Другими симптомами данного заболевания являются конъюнктивит (84%), профузное потоотделение (78%), головокружение (67%), головные боли (58%), тошнота (51%) и полидипсия (53%) [18]. Примерно в 2% случаев развивается вторичный амилоидоз [19].

Синдром Макла-Уэллса проявляется уртикарной сыпью, лихорадкой и артралгиями, начинающимися в детском возрасте [20]. Несколько реже наблюдаются артрит и конъюнктивит [21]. Во время тяжелых приступов могут развиваться асептический менингит и отек зрительного нерва. Нейросенсорная тугоухость, отличающая синдром Макла-Уэллса от семейной холодовой крапивницы, развивается вследствие хронического воспаления во внутреннем ухе, которое приводит к разрушению Кортиева органа. Прогностически важным является развитие АА-амилоидоза, который среди нелеченных больных синдромом Макла-Уэллса, проживающих в Европе, выявляют в 25-33% случаев [22].

NOMID/CINCA – наиболее тяжелое заболевание из группы криопиринопатий. Характерными клиническими симптомами являются продолжительные приступы лихорадки, уртикарная сыпь, асептический менингит и артропатия, развивающиеся с первых недель жизни [23]. Без лечения хроническое воспаление приводит к полиорганной недостаточности. Так, в исходе постоянного воспаления внутреннего уха развивается нейросенсорная тугоухость, хронический асептический менингит ведет к повышению внутричерепного давления и, как следствие, к гидроцефалии, атрофии мозга, хроническому отеку зрительного нерва и его атрофии. Больные с гидроцефалией часто имеют “типичное лицо” с выступающими лобными буграми, увеличенным объемом мозгового отдела черепа и седловидным носом [24]. Характерна задержка умственного развития, которая может быть обусловлена перинатальным инсультом, воспалением в центральной нервной системе и атрофией мозга. У 30-40% больных NOMID/CINCA развивается деформирующая артропатия из-за нарушения кальцификации эпифизов и чрезмерного роста хряща [25].

Среди внешних инфламмасомпатий, помимо ПБ, выделяют PAPA-синдром (пиогенный асептический артрит, гангренозная пиодермия, акне) [26]. Его причиной являются мутации гена *PSTPIP1* [27]. Лихорадка при PAPA-синдроме наблюдается редко, как правило лишь при кожных изъязвлениях (гангренозная пиодермия), возникающих на месте инфицирования акне, или кожных абсцессах [27,28]. Часто развивается деструкция суставов, ведущая к снижению качества жизни [29]. Аутовоспаление при PAPA-синдроме обусловлено взаимодействием мутантного *PSTPIP1* с немутантным пирином, что блокирует противовоспалительный эффект пирина и приводит к гиперпродукции ИЛ-1 β [30]. Согласно одной из гипотез, патогенез PAPA-синдрома обусловлен формированием пироптосомы – крупного внутриклеточного молекулярного комплекса [31], образующегося в результате связывания В-бокс домена пирина с ASC [32]. Образование пироптосомы ведет к быстрой клеточной гибели и высвобождению провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-1 β . Блокаторы ИЛ-1 снижают тяжесть артрита при PAPA-синдроме, однако не оказывают столь значительного влияния на течение заболевания, как при криопиринопатиях, что, вероятно, обусловлено недостаточно изученными эффектами *PSTPIP1*.

Еще одним заболеванием, развитие которого связано с формированием пириновой инфламмасы, является синдром Маджида. Он характеризуется возникающими в неонатальном возрасте мультифокальным остеомиелитом, нейтрофильным дерматозом (пустулезным, реже псориазоподобным) и анемией, обусловленной нарушением синтеза эритропоэтина [33]. Очаги остеомиелита, как правило, располагаются в ключицах, грудице, длинных трубчатых костях [34,35]. При биопсии кости выявляют инфильтрацию нейтрофилами [36]. Причиной развития синдрома Маджида являются аутосомно-рецессивные мутации гена *LPIN2* [34,36], которые блокируют его защитную роль в каскаде реакций оксидативного стресса, вызывая повреждение тканей и активацию полинуклеаров [37,38].

В настоящее время установлено, что в патогенезе синдрома недостаточности мевалонаткиназы (гипериммуноглобулинемии D – HIDS) также играет важную роль нарушение регуляции функции инфламмасы. HIDS – аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое мутацией гена мевалонаткиназы [39]. Мевалонаткиназа – фермент, экспрессируемый в разных типах клеток, принимает участие в превращении мевалоновой кислоты в 5-фосфомевалоновую кислоту на начальном этапе каскада синтеза холестерина [40]. При мутациях мевалонаткиназы возникает дефицит изопреноидов, что приводит к увеличению активности каспазы-1 и синтезу ИЛ-1 β [41]. Наиболее распространенной мутацией, выявляемой у 50% больных, является *V377I* [42]. У большинства ее гомозиготных носителей наблюдается легкое или даже бессимптомное течение HIDS, однако в ряде случаев развивается тяжелое заболевание, которое ранее называли мевалоновой ацидурией [43,44].

Мевалоновая ацидурия сопровождается приступами лихорадки, выраженными неврологическими нарушениями, задержкой роста и ранней смертью. Для HIDS помимо лихорадки характерны двусторонняя шейная лимфаденопатия (94%) и боли в животе (72%), сочетающиеся с диареей и рвотой [47]. Кроме того, наблюдаются головные боли, сплено- и гепатомегалия [45], полиартралгия, в том числе неэрозивный артрит крупных суставов, более чем у 80% больных – сыпь (папулезная, уртикарная, узловая или пурпура) [45], реже – серозит, миалгии, оральные или генитальные язвы [46]. Редким осложнением HIDS является амилоидоз [48–51]. Степень повышения концентрации IgD в большинстве случаев не коррелирует с тяжестью и активностью заболевания [52].

Помимо инфламмасомпатий механизмы аутовоспаления могут быть связаны с нарушениями активации сигнального пути NF- κ B, выявляемыми при синдроме Блау. В основе этого заболевания лежат мутации NOD2, который имеет некоторое структурное сходство с белком NLRP3: у белка NLRP3 N-концевым доменом является пирин, на N-конце NOD2 находятся 2 домена CARD. Через гомотипическое взаимодействие с CARD белок NOD2 активирует сигнальные пути, опосредованные NF- κ B и митоген-активируемой протеинкиназой (МАРК) [54], которые способствуют прямому или косвенному внутриклеточному узнаванию компонентов бактериальной клетки [53,55]. Основные проявления синдрома Блау – гранулематозное воспаление глаз, суставов и кожи (классическая триада – хронический увеит, артрит и дерматит) – развиваются в раннем детском возрасте (до 4 лет) [56]. Те же мутации гена NOD2 были выявлены и при саркоидозе, развивающемся у детей [57,58]. Это позволило сделать вывод, что они являются, по сути, одним заболеванием, называемым в настоящее время детским гранулематозным артритом.

Еще одним механизмом развития аутовоспаления является нарушение конформации белков, участвующих в реакциях врожденного иммунитета. Главным представителем заболеваний этой группы является TRAPS (аутовоспалительный периодический синдром, обусловленный мутацией рецепторов к фактору некроза опухоли [ФНО]- α). Причиной его является аутосомно-доминантная мутация гена *TNFRSF1A*, который кодирует р55 субъединицу рецептора ФНО (TNFR1) [59]. При замене цистеина в аминокислотной последовательности рецептора отмечают наиболее тяжелое течение заболевания и высокий риск развития амилоидоза [60]. Первые симптомы появляются, как правило, в возрасте 10 лет. Средняя продолжительность приступа составляет около 14 дней, но может составлять и многие недели. У 77% больных лихорадка, как и при ПБ, сочетается с болями в животе, которые сопровождаются симптомами раздражения брюшины и в трети случаев приводят к неоправданному хирургическому вмешательству [61]. У 64% больных отмечают миалгии, сочетающиеся (по данным биопсий) с моноцитарными фасцикулитами, которые можно выявить и при магнитно-резонансной

томографии [62]. Боль в мышцах нередко сопровождается рожеподобной сыпью. Реже отмечается уртикарная, макулярная сыпь серпигинозного и сетчатого характера. У половины больных наблюдается поражение глаз в виде рецидивирующего конъюнктивита и переднего увеита, а также периорбитальные отеки [63]. К другим частым симптомам TRAPS относятся артралгии и артрит (у 51% больных), плеврит (у 32%) и неврологические проявления – головная боль (у 68%), асептический менингит, неврит глазного нерва, нарушение поведения. Более редкие клинические проявления – боли в мошонке, перикардит, фарингит и шейная лимфаденопатия [61]. В настоящее время считают, что при мутации в TNFR1 нарушается расщепление металлопротеазами внеклеточного фрагмента рецептора. В результате происходит постоянная стимуляция макрофагов через мембранный рецептор и снижается внеклеточный пул растворимого рецептора, оказывающего ингибирующее действие [64]. Мутации TNFR1 приводят к спонтанной активации MAPK – JNK и p38, что делает эти клетки более восприимчивыми к низким дозам воспалительных стимулов, таких как липополисахарид [65]. Повышение активности MAPK также инициирует высвобождение активных форм кислорода.

С.О. Салугина. Обсуждая дифференциальную диагностику семейных периодических лихорадок, следует обратить внимание на принципиальное сходство их клинических проявлений – сочетание лихорадки, абдоминалгий, кожных высыпаний и суставного синдрома. Абдоминалгии наиболее выражены при ПБ и характеризуются типичными приступами асептического перитонита. Однако представленное наблюдение демонстрирует, что признаки полисерозита, в том числе абдоминалгии, при ПБ могут быть минимальными. Таким образом, дифференциальный диагноз семейных периодических лихорадок по клиническим проявлениям нередко затруднен. Поэтому анализ клинической картины чаще подчинен единственной задаче – умению заподозрить аутовоспалительное заболевание. Так, если у пациента заболевание началось в детском или подростковом возрасте и проявлялось частыми или постоянными абдоминалгиями в сочетании с афтозным стоматитом, торакалгиями, диареей при наличии похожих случаев в семье, можно с высокой вероятностью подозревать диагноз аутовоспалительного заболевания. Следующий этап – проведение молекулярно-генетического исследования для подтверждения той или иной патологической мутации. Следует учитывать высокую стоимость генетического исследования, в связи с чем важно правильно спланировать его последовательность в зависимости от вероятности разных семейных периодических лихорадок. Так, у представителя средиземноморских, ближневосточных или кавказских народов с типичными атаками доброкачественного асептического перитонита следует в первую очередь определять мутации пирина. Наиболее важным клиническим признаком является длительность воспалительной атаки. У пациентов с кратковременными атаками (до 2 дней) в

первую очередь исключают ПБ, при длительности атак 3-6 дней, в особенности в сочетании с рвотой и увеличением селезенки, следует исключать мутации мевалонаткиназы (HIDS), если длительность воспалительных атак достигает недели и более, то в первую очередь необходимо подозревать TRAPS.

Н.А. Мухин. У брата нашего пациента ПБ была резистентной к колхицину, в то время как у самого больного стертость клинических проявлений ПБ затрудняла оценку эффективности этого препарата. Концентрация С-реактивного белка оказалась неинформативной, так как она была невысокой в период активного течения болезни и нормализовалась после назначения колхицина, хотя амилоидная нефропатия, осложнившая ПБ, продолжала прогрессировать. Для оценки активности ПБ использовали новый показатель S100A12. Как можно охарактеризовать возможности применения этого параметра и, в целом, методы оценки активности ПБ?

М.В. Богданова. В настоящее время критерии активности аутовоспалительных заболеваний, в том числе ПБ, разработаны недостаточно. Первая попытка создания клинических критериев активности ПБ была предпринята группой ученых из клиники Шибя (Израиль) [66]. В разработанной ими шкале учитываются возраст начала заболевания, частота приступов, наличие артрита, рожеподобной эритемы и доза колхицина, необходимая для достижения ремиссии болезни. В 2005 г. ученые из той же клиники показали, что эта шкала не позволяет корректно оценить активность болезни [67]. С использованием статистических методов были разработаны новые критерии тяжести ПБ (модифицированные критерии Тель Хашомер), которые отличаются у больных, принимающих и не принимающих колхицин [67].

Экспертами рабочих групп EUROFEVER и EUROTRAPS в 2014 г. была предпринята попытка создания единых критериев активности семейных периодических лихорадок с использованием дельфийского метода и метода номинальных групп [68,69]. В итоге, для каждого заболевания были выделены симптомы, которые, по мнению экспертов и опрошенных больных, свидетельствуют о его высокой активности. В опроснике для больных содержатся ежедневные сведения о наличии симптомов в баллах (да/нет – 0/1 балл). Оптимальная длительность ведения дневника, по мнению авторов исследования, составляет 3 месяца для ПБ и HIDS, несколько меньше – для криопиринопатий и больше – для TRAPS. Вне зависимости от длительности наблюдения общее число баллов делится на количество месяцев. К недостаткам предложенного метода относят необходимость длительного наблюдения, а также возможную субъективную оценку выраженности симптомов больными.

Традиционными показателями воспалительной природы заболевания и его активности являются количество лейкоцитов в крови, СОЭ, концентрации С-реактивного белка и фибриногена. Нередко при

аутовоспалительных заболеваниях развивается нормохромная нормоцитарная анемия хронического воспаления. В последнее время исследователи стали уделять внимание новому показателю активности воспаления – отношению нейтрофилы/лимфоциты – ОНЛ (в норме оно равно 0,78-3,53 с медианой 1,65 [70]). По мнению А. Ahsen и соавт. [71] ОНЛ можно рассматривать в качестве альтернативы С-реактивному белку при диагностике активного воспаления.

Поскольку аутовоспалительные заболевания нередко осложняются развитием вторичного АА-амилоидоза особое значение приобретает оценка другого маркера острой фазы воспаления – SAA, отложение которого в тканях является необходимым условием АА-амилоидогенеза [72]. Снижение концентрации SAA ниже 10 мг/л свидетельствует о контроле активности аутовоспалительных заболеваний (ПБ, криопиринопатии, TRAPS) и, следовательно, указывает на снижение риска развития и прогрессирования АА-амилоидоза [73,74].

В последние несколько лет появились данные о том, что концентрация белка S100A12 (EN-RAGE; кальгранулин С) отражает активность аутовоспаления. Этот белок относится к семейству S100 кальций-связывающих белков и выполняет функции аларминов [75,76] – обеспечивает хемотаксис моноцитов и тучных клеток в очаг воспаления [77,78], инициирует провоспалительный каскад в клетках эндотелия, макрофагах и лимфоцитах, увеличивает молекулярную адгезию нейтрофилов к фибриногену и фибронектину и адгезию моноцитов к клеткам эндотелия *in vitro* [79]. Нами была изучена информативность этого показателя в диагностике аутовоспалительных заболеваний. Мы сравнили группу больных с различными аутовоспалительными заболеваниями с сопоставимой по численности группой больных с аутоиммунными заболеваниями (в том числе АНЦА-ассоциированными васкулитами, ревматоидным артритом). Среди изученных больных выделяли подгруппы пациентов с высокой клинической активностью и ремиссией. При аутовоспалительных заболеваниях концентрация S100A12 в сыворотке была существенно выше, чем стандартных маркеров воспаления. При активном течении ПБ средняя концентрация S100A12 была почти в 3 раза выше ($p=0,000059$), чем у больных с ремиссией заболевания. Концентрация этого маркера в сыворотке достоверно снижалась после достижения клинического эффекта терапии колхицином. Однако, даже в условиях клинической ремиссии ПБ сывороточная концентрация S100A12 превышала норму (120 нг/мл [80]) у всех больных, что свидетельствовало о сохранении остаточной активности воспаления и при отсутствии клинических проявлений. Таким образом, по сравнению со стандартными воспалительными маркерами S100A12 является более чувствительным маркером субклинической остаточной активности воспаления. Выявление ее при ПБ чрезвычайно важно, так как воспаление является основной причиной развития и прогрессирования вторичного АА-амилоидоза. В связи с этим по сывороточному уровню S100A12 можно

предсказать вероятность прогрессирования амилоидоза. По данным нашего исследования у больных с прогрессирующей амилоидной нефропатией уровень S100A12 был значительно выше ($p=0,039$), чем у больных с медленным прогрессированием амилоидоза.

У больных с активными аутоиммунными заболеваниями концентрация S100A12 также была заметно выше ($p=0,0001$), чем в ремиссию, однако не достигала значений, характерных для аутовоспалительных заболеваний. Таким образом, S100A12 позволяет дифференцировать аутовоспалительные и аутоиммунные механизмы воспаления, что имеет важное значение для выбора тактики лечения.

Н.А. Мухин. Применение современных методов оценки активности ПБ у нашего больного позволило установить недостаточную эффективность лечения колхицином и высокий риск прогрессирования амилоидоза и рекомендовать назначение ингибитора ИЛ-1 β канакинумаба.

С.В. Моисеев. В настоящее время в разных странах мира зарегистрированы три генно-инженерных биологических препарата, которые блокируют эффекты ИЛ-1: анакинра (Кинерет), рилонацепт (Аркалист) и канакинумаб (Иларис). Их в основном применяют для лечения внутренних инфламмосомпатий – криопиринопатий. Анакинра – это рекомбинантный негликозилированный антагонист человеческих ИЛ-1 β рецепторов, который блокирует активность цитокина путем конкурентного взаимодействия с рецепторами ИЛ-1 типа I. Эффективность анакинры в лечении различных фенотипов криопирин-ассоциированного периодического синдрома (КАПС) установлена в наблюдательных исследованиях [81-83]. В когортных исследованиях лечение анакинрой позволяло достичь полной ремиссии клинических симптомов и нормализации концентраций С-реактивного белка и SAA у 79% больных [84]. Основной недостаток препарата – необходимость в ежедневном подкожном введении. Рилонацепт – это химерный белок, содержащий внеклеточные домены ИЛ-1 рецептора I типа и адаптерного белка, которые присоединены к молекуле человеческого IgG. Препарат блокирует взаимодействие ИЛ-1 с рецепторами. В Российской Федерации не зарегистрирован.

Канакинумаб (зарегистрирован в Российской Федерации под названием Иларис) – это человеческие моноклональные IgG1 антитела к ИЛ-1, которые связываются с цитокином и блокируют его взаимодействие с рецепторами. В отличие от анакинры, канакинумаб обладает длительным периодом полувыведения (21-28 дней), что позволяет вводить его подкожно каждые 8 недель [20]. Рекомендуемая стартовая доза у взрослых составляет 150 мг, при необходимости ее можно постепенно увеличить до 600 мг.

Эффективность и безопасность канакинумаба изучались в основном у больных криопиринопатиями. Так, в двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании у 35 пациентов с КАПС

(синдром Макла-Уэллса у 33 и синдром NOMID/CINCA у 2) [85] проводили лечение канакинумабом в течение 48 недель. Исследование состояло из трех частей. Во время части 1 все пациенты получали канакинумаб в дозе 150 мг подкожно. Если в течение 15 дней после введения препарата наблюдался полный ответ (отсутствие активности или минимальная активность по оценке исследователя и концентрации С-реактивного белка и SAA <10 мг/л), который сохранялся через 8 недель, то пациента включали в часть 2, во время которой до недели 24 проводили лечение канакинумабом или плацебо каждые 8 недель. Во время части 3 все пациенты получали по крайней мере две дозы канакинумаба, который вводили после завершения части 2 или в случае развития рецидива. Полный ответ на одну инъекцию канакинумаба был достигнут у 34 (97%) из 35 пациентов. Во время двойной слепой части исследования ответ на лечение сохранялся у всех 15 больных, получавших канакинумаб, в то время как у 13 (81%) из 16 пациентов группы плацебо развивались обострения заболевания ($p < 0,001$). В конце этой части исследования медианы концентраций С-реактивного белка и SAA нормализовались в группе канакинумаба и оставались повышенными в группе плацебо ($p < 0,001$ и $p = 0,002$, соответственно). Переход с плацебо на канакинумаб во время части 3 исследования привел к быстрому уменьшению симптомов и снижению концентрации острофазовых белков. К концу 48-недельного исследования ремиссия наблюдалась у 28 (90%) из 31 больного.

Переносимость препарата была хорошей, хотя во время двойного слепого исследования частота предполагаемых инфекций в основной группе была выше, чем в контрольной.

Эффективность канакинумаба была подтверждена в 2-летнем открытом, многоцентровом исследовании у 166 детей и взрослых со всеми тремя фенотипами КАПС [86]. Полный ответ в течение первых 2 недель был достигнут у 85 (78%) из 109 пациентов, которые впервые начали лечение канакинумабом, в то время как у остальных пациентов отмечался частичный ответ на терапию. Во время исследования рецидивы отсутствовали у 90% больных. У этих пациентов концентрации С-реактивного белка и SAA снизились в течение первых 8 недель после начала лечения и оставались нормальными до конца наблюдения. Эффективность препарата была в целом сопоставимой у пациентов с различными фенотипами КАПС. Следует отметить, что лечение канакинумабом ассоциировалось с нормализацией или стабилизацией аудиограмм и отсутствием прогрессирования нарушений зрения или амилоидоза почек (у 3 из 4 пациентов). Увеличение дозы канакинумаба или частоты инъекций потребовались у 24,1% больных, в основном детей и пациентов с более тяжелыми фенотипами КАПС. Основными нежелательными явлениями были инфекции, которые чаще всего были легкими или среднетяжелыми.

В настоящее время канакинумаб рекомендован

также для лечения больных ПБ, резистентной к колхицину.

Н.А. Мухин. Представленная нами проблема ПБ и других семейных периодических лихорадок показывает современные возможности диагностики и лечения на основе знаний о молекулярных механизмах заболеваний. Однако может сложиться впечатление, что обсуждаемые вопросы семейных периодических лихорадок и аутовоспаления являются узкой медицинской проблемой. Какое значение имеет эта проблема для широкой медицинской практики?

Л.В. Козловская. Термин “аутовоспалительные заболевания” был предложен М. McDermott и D. Kastner в конце XX века для описания семейных периодических лихорадок – ПБ, криопиринопатий, HIDS, TRAPS и др. Однако, к настоящему времени показано, что аутовоспалительные реакции играют важную роль и в патогенезе таких широко распространенных заболеваний, как подагра, серонегативные спондилоартропатии, воспалительные заболевания кишечника, интерстициальные болезни легких и др. В настоящее время есть все основания относить к приобретенным инфламмасопатиям подагру и псевдоподагру. Во многом понимание патогенеза подагры изменили исследования F. Martinon и соавт. [87], которые показали, что NLRP3 имеет ключевое значение в развитии воспаления при отложении кристаллов уратов натрия или пирофосфата кальция. Кристаллы вызывают активацию каспазы-1 и секрецию ИЛ-1 β стимулированными макрофагами, но этого не происходит, если макрофаги имеют дезактивирующие мутации генов ASC или NLRP [87].

Обсуждается возможная роль NLRP3-инфламмосомы в развитии нефропатии при ожирении, сахарном диабете и сердечно-сосудистых заболеваниях. Многие продукты метаболизма, в частности, жирные кислоты и активные формы кислорода, вызывают активацию инфламмосомы [88]. Так, была показана роль активных форм кислорода в активации взаимодействия NLRP3 с ASC при сахарном диабете [89]. К. Shahzad и соавт. [90], изучая участие NLRP3-инфламмосомы в патогенезе диабетической нефропатии, показали, что внутрипочечная активация инфламмосомы происходит как у мышей db/db (модель СД 2 типа), так и у мышей со стрептозотин-индуцированным сахарным диабетом 1 типа. При этом отмечено повышение внутрипочечного ИЛ-1 β и мРНК NLRP3. У мышей с сахарным диабетом 1 типа и дезактивирующими мутациями каспазы-1 диабетическая нефропатия не развивалась.

Сходный механизм, основанный на патологии инфламмосомы, описан и при фиброзирующих заболеваниях – идиопатическом легочном фиброзе, криптогенном циррозе печени, ретроперитонеальном фиброзе, склерозирующем холангите и склеродермии [91–93].

Расшифровка патогенеза TRAPS позволила предположить, что сходный механизм может лежать в основе анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). По аналогии с механизмами аутовоспаления при TRAPS показано, что лейкоцитарная экспрессия изотипа HLA-

V27, характерная для анкилозирующего спондилита, способствует более стойкой связи и, соответственно, гиперстимуляции этого антигена интерфероном- γ .

Также было установлено, что мутации гена NOD2/CARD15 увеличивают риск развития болезни Крона [94,95]. Кроме того, нормально функционирующий NOD2, по-видимому, способствует толерантности иммунной системы человека к бактериям кишечника, а потеря его функции ведет к повышенной чувствительности организма к кишечной флоре.

Введение понятия аутовоспаления позволило не только вновь рассмотреть теорию врожденного иммунитета с современных позиций, но и определить реальное место механизмов врожденного и адаптивного (реактивного) иммунитета в общей системе защиты организма как в физиологических условиях, так и при развитии патологических процессов. Последнее особенно важно с практических позиций, поскольку выделение аутовоспалительных реакций с центральной ролью нейтрофилов среди патофизиологических механизмов, лежащих в основе конкретного заболевания, определяет возможность персонализированного подхода к лечению.

1. Виноградова О.М. Периодическая болезнь. М. Медицина, 1973.
2. Touitou I, Lesage S, McDermott M, et al. Infefers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mutat* 2004;24(3):194–8.
3. Milhavel F, Cuisset L, Hoffman HM, et al. The infefers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat* 2008; 29(6):803–8.
4. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell* 1997;90(4):797–807.
5. Chae JJ, Wood G, Richard K, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF- κ B through its N-terminal fragment. *Blood* 2008;112(5):1794–1803.
6. Mansfield EI, Chae JJ, Komarou HD, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 2001;98(3):851–9.
7. Goldfinger S. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972; 287:1302.
8. de Jesus AA, Canna SW, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol* 2015;33:823–74.
9. Yu JW, Wu J, Zhang Z, Datta P, et al. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF- κ B, via ASC oligomerization. *Cell Death Differ* 2006;13(2): 236–49.
10. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(26):9982–7.
11. Papin S, Cuenin S, Agostini L, et al. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1 β processing. *Cell Death Differ* 2007;14(8):1457–66.
12. Belkhir R, Moulounguet-Doleris L, Hachulla E, et al. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med* 2007;146(11):825–6.
13. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009;27:621–68.
14. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002;46(12):3340–8.
15. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001;29(3):301–5.
16. Aksentijevich I, Putnam C, 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.
17. Neven B, Callebaut I, Prieur A-M, et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood* 2004;103(7):2809–15.
18. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(4):615–20.
19. Stych B, Dobrovolsky D. Familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS): characterization of symptomatology and impact on patients' lives. *Curr Med Res Opin* 2008;24(6):1577–82.

20. Dodé C, Le Dû N, Cuisset L, et al. New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes. *Am J Hum Genet* 2002;70(6):1498–506.
21. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):607–12.
22. Aganna E, Martinon F, Hawkins PN, et al. Association of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):2445–52.
23. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 β inhibition. *N Engl J Med* 2006;355(6):581–92.
24. 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.
25. Hill SC, Namde M, Dwyer A, et al. Arthropathy of neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID/CINCA). *Pediatr Radiol* 2007;37(2):145–52.
26. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, et al. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997;72(7):611–5.
27. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002;11(8):961–9. d
28. Smith EJ, Allantaz F, Bennett L, et al. Clinical, molecular, and genetic characteristics of PAPA syndrome: a review. *Curr Genomics* 2010;11(7):519–27.
29. Demidowich AP, Freeman AF, Kuhns DB, et al. Brief report: genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne). *Arthritis Rheum* 2012;64(6):2022–7.
30. Shoham NG, Centola M, Mansfield E, et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(23):13501–6.
31. Fernandes-Alnemri T, Wu J, Yu J-W, et al. The pyroptosome: a supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death via caspase-1 activation. *Cell Death Differ* 2007;14(9):1590–604.
32. Yu J-W, Fernandes-Alnemri T, Datta P, et al. Pyrin activates the ASC pyroptosome in response to engagement by autoinflammatory PSTPIP1 mutants. *Mol Cell* 2007;28(2):214–27.
33. El-Shanti HI, Ferguson PJ. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a concise review and genetic update. *Clin Orthop* 2007;462:11–9.
34. Ferguson PJ, El-Shanti HI. Autoinflammatory bone disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19(5):492–8.
35. Majeed HA, Al-Tarawna M, El-Shanti H, et al. The syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia. Report of a new family and a review. *Eur J Pediatr* 2001;160(12):705–10.
36. Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK, et al. Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *J Med Genet* 2005;42(7):551–7.
37. Byrd L, Grossmann M, Potter M, Shen-Ong GL. Chronic multifocal osteomyelitis, a new recessive mutation on chromosome 18 of the mouse. *Genomics* 1991;11(4):794–8.
38. Ferguson PJ, Bing X, Vasef MA, et al. A missense mutation in pstpip2 is associated with the murine autoinflammatory disorder chronic multifocal osteomyelitis. *Bone* 2006;38(1):41–7.
39. 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):175–7.
40. 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):1610–4.
41. Kuijk LM, Beekman JM, Koster J, et al. HMG-CoA reductase inhibition induces IL-1 β release through Rac1/PI3K/PKB-dependent caspase-1 activation. *Blood* 2008;112(9):3563–73.
42. 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* EJHG 2003;11(2):196–200.
43. Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:13.
44. 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.
45. 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.
46. Bader-Meunier B, Florkin B, Sibilia J, et al. Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients. *Pediatrics* 2011;128(1):e152–9.
47. 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.
48. Lachmann HJ, Goodman HJB, 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.
49. 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.
50. Stewart 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.
51. Li Cavoli G, Passantino D, Tortorici C, et al. Renal amyloidosis due to hyper-

- IgD syndrome. *Nefrol Publ Of Soc Esp Nefrol* 2012;32(6):865-6.
52. Simon A, van Deuren M, Tighe PJ, et al. Genetic analysis as a valuable key to diagnosis and treatment of periodic fever. *Arch Intern Med* 2001;161(20):2491-3.
 53. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem* 2003; 278(8):5509-12.
 54. Inohara N, Chamaillard M, McDonald C, Nuñez G. NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease. *Annu Rev Biochem* 2005;74:355-83.
 55. Inohara N, Ogura Y, Chen FF, et al. Human Nod1 confers responsiveness to bacterial lipopolysaccharides. *J Biol Chem* 2001;276(4):2551-4.
 56. Rosé CD, Wouters CH, Meiorin S, et al. Pediatric granulomatous arthritis: an international registry. *Arthritis Rheum* 2006;54(10):3337-44.
 57. Rosé CD, Aróstegui JJ, Martin TM, et al. NOD2-associated pediatric granulomatous arthritis, an expanding phenotype: study of an international registry and a national cohort in Spain. *Arthritis Rheum* 2009;60(6):1797-803.
 58. Rose CD, Martin TM, Wouters CH. Blau syndrome revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(5):411-8.
 59. 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.
 60. 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.
 61. Stojanov S, McDermott MF. The tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: current concepts. *Expert Rev Mol Med* 2005;7(22):1-18.
 62. 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.
 63. 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.
 64. 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.
 65. 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.
 66. Pras E, Livneh A, Balow JE, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998;75(2):216-9.
 67. Mor A, Shinar Y, Zaks N, et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35(1):57-64.
 68. Piram M, Frenkel J, Gattorno M, et al. A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) Consensus Conference. *Ann Rheum Dis* 2011;70(2):309-14.
 69. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, et al. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis* 2014;73(12):2168-73.
 70. Forget P, Khalifa C, Defour J-P, et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes* 2017;10.
 71. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, et al. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation* 2013;36(6):1357-62.
 72. 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.
 73. Aganna E, Hawkins PN, Ozen S, et al. Allelic variants in genes associated with hereditary periodic fever syndromes as susceptibility factors for reactive systemic AA amyloidosis. *Genes Immun* 2004;5(4):289-93.
 74. Cantarini L, Rigante D, Lucherini OM, et al. Role of etanercept in the treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: personal experience and review of the literature. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:701-7.
 75. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Mechanisms of disease: a "DAMP" view of inflammatory arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3(7):382-90.
 76. Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol* 2005;5(4):331-42.
 77. Yan WX, Armishaw C, Goyette J, et al. Mast cell and monocyte recruitment by S100A12 and its hinge domain. *J Biol Chem* 2008;283(19):13035-43.
 78. Yang H, Reinherz EL. CD2BP1 modulates CD2-dependent T cell activation via linkage to protein tyrosine phosphatase (PTP)-PEST. *J Immunol Baltim Md* 1950 2006;176(10):5898-907.
 79. Newton RA, Hogg N. The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1998;160(3):1427-35.
 80. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1286-95.
 81. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum* 2011;63:840-9.
 82. Kuemmerle-Deschner JB, Wittkowski H, Tyrrell PN, et al. Treatment of Muckle-Wells syndrome: Analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R64.
 83. Ross JB, Finlayson LA, Klotz PJ, et al. Use of anakinra (Kineret) in the treatment of familial cold autoinflammatory syndrome with a 16-month follow-up. *J Cutan Med Surg* 2008;12:8-16.
 84. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013;72:678-85.
 85. 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.
 86. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, 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.
 87. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440(7081):237-41.
 88. L'homme L, Esser N, Riva L, et al. Unsaturated fatty acids prevent activation of NLRP3 inflammasome in human monocytes/macrophages. *J Lipid Res* 2013;54(11):2998-3008.
 89. Mirza RE, Fang MM, Weinheimer-Haus EM, et al. Sustained inflammasome activity in macrophages impairs wound healing in type 2 diabetic humans and mice. *Diabetes* 2014;63(3):1103-14.
 90. Shahzad K, Bock F, Dong W, et al. Nlrp3-inflammasome activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2015;87:74-84.
 91. Perkins RC, Scheule RK, Hamilton R, et al. Human alveolar macrophage cytokine release in response to in vitro and in vivo asbestos exposure. *Exp Lung Res* 1993;19(1):55-65.
 92. Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol* 2008;9(8):847-56.
 93. Dostert C, Pétrilli V, Van Bruggen R, et al. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science* 2008;320:674-7.
 94. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
 95. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411(6837):603-6.

Modern treatment for colchicine-resistant familial Mediterranean fever

V.V. Rameev, M.V. Bogdanova, P.P. Tao, E.S. Fedorov, S.O. Salugina, A.Kh. Simonyan, S.V. Moiseev, L.V. Kozlovskaya, N.A. Mukhin

The authors report a case of familial Mediterranean fever (FMF) and review a concept of autoinflammatory diseases. Colchicine remains a mainstay of treatment for FMF given its efficacy in prevention of abdominal pain and development or progression of AA-amyloidosis. However, 15 to 20% of patients with FMF do not respond to colchicine and require treatment with modern biologic agents such as canakinumab that blocks interleukin-1.

Key words. *Autoinflammatory diseases, familial Mediterranean fever, colchicine, interleukin-1 blockers, canakinumab.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (3), 59-68.