

АМИЛОИДОЗ И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ПЕРИОДИЧЕСКИЕ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В.В. Рамеев, А.Х. Симонян, И.А. Саркисова, А.С. Рамеева, Л.В. Козловская

Кафедра терапии и профболезней ММА им. И.М. Сеченова

Контакты: Вилен Вилевич Рамеев vrameev@mtu-net.ru

В последние годы в медицинской научной литературе появилось новое понятие — «системные аутовоспалительные заболевания». В отличие от аутоиммунных заболеваний в инициации аутовоспалительных болезней не участвуют механизмы, связанные с синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов, нарушения касаются главным образом генетически детерминированных механизмов иммунитета и воспаления. Прототипом для аутовоспалительных заболеваний стали семейные периодические лихорадки (СПЛ), наиболее интенсивно изучаемые, несмотря на их редкость в клинической практике, в связи с исключительной важностью для теории воспаления. СПЛ характеризуются циклическим течением: приступы лихорадки и местного воспаления (чаще серозиты, синовиты и воспаление кожи) возникают внезапно, без видимой причины, длятся несколько дней и бесследно исчезают. Обзор посвящен особенностям воспаления при СПЛ и изучению процесса амилоидогенеза при этих заболеваниях.

Ключевые слова: *семейные периодические лихорадки, периодическая болезнь, криопиринопатии, АА-амилоидоз*

AMYLOIDOSIS AND HEREDITARY PERIODICAL AUTOINFLAMMATORY DISEASES

V.V. Rameev, A.H. Simonyan, I.A. Sarkisova, A.S. Rameeva, L.V. Kozlovskaya

Therapy and occupational diseases department, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

For the last time a new term emerged in the medical scientific literature — «systemic autoinflammatory diseases». In contrast to autoimmune diseases, the mechanisms associated with antibodies synthesis or T-lymphocytes activation don't participate in the initiation of the autoinflammatory diseases, the disturbances deal mainly with genetically determined mechanisms of the immunity and inflammation. The prototype for the autoinflammatory diseases became periodic fever syndromes (PFS) studied most intensely, despite of their rarity in the clinical practice, due to their extreme importance for the inflammation theory. PFS are characterized by cyclic course: onset of fever and local inflammation (more frequently — serositides, synovitides, cutaneous inflammation), emerge suddenly and for no apparent reason, last for a few days and disappear utterly. The review is dedicated to the inflammatory features in PFS and an issue of amyloidogenesis in these diseases.

Key words: *periodic fever syndromes, periodic disease, cryopyrinopathies, AA-amyloidosis*

Введение

В последние годы в медицинской научной литературе появилось новое понятие — «системные аутовоспалительные заболевания». В отличие от аутоиммунных заболеваний в инициации аутовоспалительных болезней не участвуют механизмы, связанные с синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов, нарушения касаются главным образом генетически детерминированных механизмов иммунитета и воспаления.

Изучение аутовоспаления стало возможным благодаря успехам молекулярной биологии, более глубокому пониманию молекулярных основ регуляции информационных путей в клетках воспаления, выде-

лению многочисленных белковых семейств, участвующих в регуляции клеточной реактивности. В группу аутовоспалительных заболеваний включен довольно широкий спектр болезней [1], большинство из которых обусловлено наследуемыми механизмами. Эти процессы могут возникать из-за нарушений в структуре одного гена и тогда реализовываться по законам Менделя (наследственные периодические лихорадки и др.) или быть результатом полигенных взаимодействий. Спорадические случаи, характеризующиеся отсутствием заболевания в семье, можно объяснять мутациями *de novo*. Расшифровка наследственных механизмов аутовоспаления послужила аргументом в пользу правомерности выделения ауто-

воспалительных болезней в особую группу. К аутовоспалительным заболеваниям, кроме указанных в табл. 1, относят также некоторые варианты синдрома Стилла взрослых, болезни Крона, синдром Бехчета, Блау и др. [1], однако, по мере детализации молекулярных основ воспаления, группа аутовоспалительных процессов, по-видимому, будет уточняться.

Прототипом для аутовоспалительных заболеваний стали семейные периодические лихорадки (СПЛ, см. табл. 1), наиболее интенсивно изучаемые, несмотря на их редкость в клинической практике, в связи с исключительной важностью для теории воспаления. СПЛ характеризуются циклическим течением: приступы лихорадки и местного воспаления (чаще серозиты, синовиты и воспаление кожи) возникают внезапно без видимой причины, длятся несколько дней и бесследно исчезают. В период приступа отмечают общие признаки воспаления, обусловленные активацией цитокинового каскада (наблюдают гиперпродукцию фактора некроза опухоли- α — ФНО- α , интерлейкина-6 — ИЛ-6), выявляют лейкоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), гиперпродукцию белков острой фазы воспаления, в том числе сывороточного амилоидного А-белка (SAA). Следствием хронической массивной продукции SAA при этих заболеваниях является развитие вторичного АА-амилоидоза, хотя продолжает существовать мнение о наследственной взаимосвязанности АА-амилоидоза и СПЛ. Клиническая практика также предоставляет некоторые аргументы в поддержку этого мнения — амилоидоз исключительно редок при синдроме гипериммуноглобулинемии D (HIDS — HyperImmunoglobulinemia D Syndrome), несмотря на выраженность воспаления при нем, столь же значительного, как при периодической болезни, синдроме Макла—Уэллса и других лихорадках этой группы. Но имеются и достаточно

веские аргументы в пользу вторичной (реактивной) природы амилоидоза при этих болезнях. Данная статья посвящена особенностям воспаления при СПЛ и изучению процесса амилоидогенеза при них.

Периодическая болезнь

Наиболее изученная патология среди СПЛ — периодическая болезнь (ПБ), впервые описанная S. Siegal в 1945 г. [2]. В России ПБ стала известна в основном благодаря многочисленным исследованиям О.М. Виноградовой и соавт., проведенным в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева [3].

Болезнь возникает преимущественно в детском или юношеском возрасте, чаще у лиц мужского пола, отмечается хроническое течение с обострениями и ремиссиями, возникающими через различные сроки.

В период между приступами болезненные проявления отсутствуют, но и во время приступа болезни многие пациенты сохраняют работоспособность. Длительность приступа составляет от 12 ч до 3 сут, межприступный период у одного и того же пациента может продолжаться 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, при этом характерным признаком болезни, имеющим диагностическое значение, является стереотипность приступов, и пациент, как правило, без труда отличает боль и лихорадку, вызванные приступом болезни, от подобных симптомов другого генеза.

Практически постоянное проявление приступа — лихорадка, которая у нелеченых больных может достигать фебрильного уровня и сопровождаться потрясающими ознобами (в нашем исследовании она развивалась у 98% больных ПБ из 169 обследованных).

Таблица 1. *Наследственные периодические лихорадки*

Синдром	Вариант наследования	Гены или факторы риска
• Периодическая болезнь (средиземноморская лихорадка — FMF)	Аутосомно-рецессивное	MEFV
• Гипериммуноглобулинемия D с периодическим лихорадочным синдромом (HIDS)	Аутосомно-рецессивное	MVK
• Периодический синдром, ассоциированный с рецептором к ФНО- α (TRAPS)	Аутосомно-доминантное	TNFRSF1A
• Криопиринопатии	Аутосомно-доминантное	CIAS1/NALP3/PYPAF1
• Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (семейная холодовая крапивница)		
• Синдром Макла—Уэллса		
• Мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID)/хронический нейрокожно-суставной синдром детей (CINCA)		

Абдоминальный вариант болезни мы наблюдали у 98,2% пациентов. В основе абдоминального приступа при ПБ лежит рецидивирующее доброкачественное воспаление серозной оболочки брюшной полости с преобладанием экссудативной реакции над пролиферативной с выраженной инфильтрацией брюшины нейтрофилами. В воспалительный процесс вовлекаются брыжейка, серозная оболочка кишок, печени, селезенки, диафрагмы. Абдоминалгии обычно сопровождаются симптомами раздражения брюшины и вялой перистальтикой, что наряду с лихорадкой и лейкоцитозом периферической крови создает существенные дифференциально-диагностические сложности.

Торакальный синдром вследствие асептического плеврита в нашей группе исследования развивался у 65,1%, при этом у 63,3% больных наблюдалось сочетание с абдоминальным синдромом. При рентгеноскопии грудной клетки во время приступа отмечают ограничение подвижности купола диафрагмы, небольшой выпот в синусе над диафрагмой, реже дисковидные ателектазы, все эти явления затем полностью исчезают, хотя у части больных формируются спайки.

Артриты и артралгии выявлены у 44,4% пациентов, очень редко как единственное проявление болезни, в основном в виде летучих артралгий, моно- или полиартрита с вовлечением чаще коленных и голеностопных суставов. По окончании приступа эти явления обычно полностью исчезают, не оставляя пролиферативных изменений, однако у 18,3% больных мы наблюдали затяжное течение артрита, которое у 7,1% пациентов сопровождалось суставными деструкциями, в том числе тяжелое поражение позвоночника по типу болезни Бехтерева с анкилозами. В отличие от анкилозирующего спондилоартрита для суставного синдрома при ПБ не характерны ассоциация с антигенами главного комплекса гистосовместимости и высокие титры ревматоидного фактора.

Помимо серозитов и суставного синдрома, у 21,9% больных выявлена рожеподобная эритема в виде болезненных плотноватых пятен диаметром 10—15 см преимущественно в области голеностопных суставов.

Характерными чертами ПБ являются ее этническая ассоциированность (болезнь поражает преимущественно евреев-сефардов, армян, ассирийцев, реже — арабов и представителей других народов Средиземноморья) и аутосомно-рецессивный тип наследования. В 1997 г. был обнаружен ген ПБ (MEFV), локализованный в коротком плече 16-й хромосомы (16p13.3) [4, 5]. Обратила на себя внимание высокая частота гетерозиготного носительства MEFV среди этнических групп риска — так, каждый 8-й еврей-сефард и каждый 7-й армянин являются гетерозиготами MEFV [6, 7]. Периодическая болезнь развивается у гомозигот MEFV: к 2000 г. было зафиксировано более 15 мутаций MEFV, а в 2005 г. D.L. Kastner сообщил уже о 55 обнаруженных мутациях MEFV [1]. Однако у подавляющего большинства больных ПБ отмечают 8 основных мутаций (табл. 2) [8], при этом у 80% причиной болезни становится носительство M694V-мутации [9]. Нами данная мутация была выявлена у 62,1% пациентов (рис. 1). Носительство M694V-мутации считают фактором тяжелого течения ПБ (по критериям Tel-Hashomer), при этом отмечают раннее начало болезни, частые приступы, высокий риск суставных деструкций и развития рожеподобной эритемы.

Молекулярно-генетические исследования показали, что ген MEFV экспрессируется в гранулоцитах, моноцитах, дендритных клетках, а также фибробластах кожи, брюшины и синовиальной оболочки, в результате чего образуется белок пирин (или маренострин — от лат. Mare Nostrum — Средиземное море), состоящий из 781 аминокислотного остатка. Во всех клеточных линиях, кроме моноцитов, пирин является исключительно внутриядер-

Таблица 2. Наиболее распространенные мутации MEFV, ассоциированные с ПБ

Положение мутации в гене	Нормальный аминокислотный остаток	Мутантный аминокислотный остаток	Локализация в гене, номер экзона (домен белка с нарушенной структурой)
148	Глутаминовая кислота (E)	Глутамин (Q)	2
680	Метионин (M)	Изолейцин (I)	10 (B30.2)
694	Метионин (M)	Валин (V)	10 (B30.2)
694	Метионин (M)	Изолейцин (I)	10 (B30.2)
695	Лизин (K)	Аргинин (R)	10 (B30.2)
726	Валин (V)	Аланин (A)	10 (B30.2)
744	Аланин (A)	Серин (S)	10 (B30.2)
761	Аргинин (R)	Гистидин (H)	10 (B30.2)

ным белком, только в моноцитах его обнаруживают в цитоплазме по ходу микрофиламентов и микротубулярного аппарата [10, 11]. Вторичная структура пирина состоит из 4 доменов (рис. 2), причем специфические его функции обеспечивает домен В30.2. Именно в этом домене наблюдают структурные изменения при 7 из 8 наиболее распространенных мутаций, ассоциированных с ПБ. Многочисленность мутаций, затрагивающих домен В30.2, указывает на важное эволюционное значение этого домена, подлежащего действию естественного отбора в родовой истории всех приматов [12—14]. Показано, что у гетерозигот по гену ПБ также происходит воспалительная активация гранулоцитов [8]. Несмотря на то что воспаление при этом носит субклинический характер, оно, по-видимому, может обеспечивать эволюционные преимущества носителей MEFV. Предполагают, что основная функция В30.2-домена заключается в связывании различных патологических белков с последующим запуском аутовоспалительной реакции.

В представленной на рис. 2 схеме можно отметить фрагмент NLS-1-B-zip, который оказался частым в структуре большого числа ядерных белков, что позволило в настоящее время выделить белковое семейство PYRIN, включающее 20 белков, участвующих в регуляции воспаления и апоптоза [15—18]. Белки PYRIN, входящие в состав большого белкового семейства DDF (death domain fold), воздействуют на каспазы, цистеиновые протеазы, а также киназы, активирующие белковое семейство NF-κB. Последние являются универсальными факторами транскрипции, непосредственно контролирующими экспрессию большого числа генов, вовлеченных в воспаление.

Способность пирина регулировать активность NF-κB может иметь важное патогенетическое значение при СПЛ: в зависимости от количества и соотношения белков-посредников (CARD, ASC) белки PYRIN могут либо усиливать, либо подавлять про-

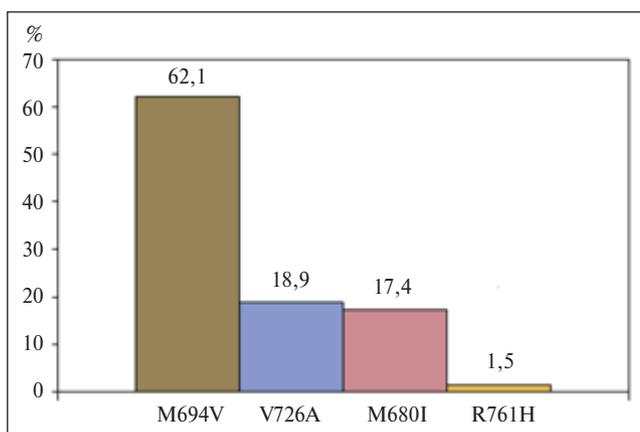


Рис. 1. Частота мутаций MEFV среди больных ПБ (собственные данные)

воспалительную активность NF-κB [19—22], обуславливая периодический характер воспаления при СПЛ. Нарушение процессов клеточного апоптоза при СПЛ объясняется влиянием на NF-κB. Так, с подавлением клеточного апоптоза в настоящее время связывают часто сопутствующие СПЛ стигмы дисэмбриогенеза, характеризующиеся избыточным ростом хрящей: выпуклые лобные кости, седловидный нос, широко расставленные глаза и др.

Взаимодействие пирина с каспазами (через соединение биохимического мотива PYRIN с белком ASC и последующим присоединением каспазы-1) может приводить к образованию инфламмасом — крупномолекулярных комплексов, активирующих провоспалительный цитокин IL-1β (рис. 3). В последнее время получены данные [23], согласно которым мутации MEFV делают возможным альтернативный путь взаимодействия пирина с каспазой-1 через домен В30.2, при этом отмечают выраженную активацию продукции IL-1β. Недавно J.J. Chae и соавт. [23] продемонстрировали снижение концентрации белков острой фазы воспаления SAA и С-реактивного белка у больного ПБ, осложненной амилоидозом, под влиянием антагониста рецептора к IL-1 — препарата анакинра. Наблюдался длительный многомесячный эффект препарата, однако при его отмене в связи с острыми простудными заболеваниями у пациента возобновлялась гиперпродукция белков острой фазы воспаления.

Эксперимент показал, что перенос из клеточных ядер в цитоплазму моноцитов мутантного пирина, ассоциированного с ПБ, сопровождался повышенным высвобождением IL-1β [19]. Ведущее (клиническое) значение этого механизма отмечено при криопиринопатиях, описанных ниже. В определенных условиях активированные каспазы могут также участвовать в клеточном апоптозе.

Белок криопирин (другой представитель белкового семейства PYRIN), так же как и пирин, участвует в регуляции активности каспаз и киназ NF-κB, однако среди всех функций криопирина главную роль играет его взаимодействие с каспазами с образованием инфламмасом (см. рис. 3). В результате формирования этих макромолекулярных комплексов из 2 молекул каспаз высвобождаются каталитические домены, под влиянием которых про-IL-1β распадается с образованием активного IL-1β. Молекула криопи-

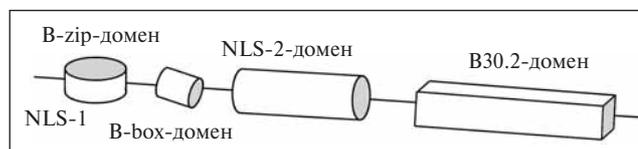


Рис. 2. Схема вторичной структуры пирина с указанием основных доменов белка

рина состоит из 3 доменов. Кроме домена PYRIN, белок включает также домены NBS/NACHT и LRR, способные ассоциироваться и подавлять функциональную активность криопирин. Под влиянием различных патогенных молекул, например содержащегося в стенке различных бактерий мурамилдипептида, нарушается взаимодействие доменов NBS/NACHT и LRR, что приводит к активации криопирин и образованию инфламмосом, запускающих мощный каскад IL-1 β -зависимого воспаления.

Криопиринопатии

В 2001 г. Н.М. Hoffman и соавт. [24] обнаружили, что ген криопирин (обозначается в биохимической литературе аббревиатурой CIAS1) локализуется в 1-й хромосоме (локус 1q44), при этом оказалось, что мутации данного гена ассоциированы с возникновением нескольких вариантов СПЛ: синдрома Макла—Уэллса и семейной холодовой крапивницы. Несколько позднее была выявлена взаимосвязь этого гена еще с одной нозологической формой — мульти-системным воспалительным заболеванием неонатального возраста (Neonatal Onset Multisystemic Inflammatory Disease, NOMID), иначе называемым хроническим нейрокожно-суставным синдромом детей (Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome, CINCA) [25, 26].

Характерное проявление криопиринопатий — сыпь, напоминающая крапивницу. Гистологически обнаруживают инфильтрацию кожи лимфоцитами и нейтрофилами, при этом содержание тучных клеток в инфильтрате незначительно, что отличает сыпь при криопиринопатиях от истинной крапивницы. Наиболее легкое течение болезни отмечено при семейной холодовой крапивнице, проявляющейся приступами лихорадки, «крапивницы» и полиартралгий, возникающими в течение 12 ч после воздействия холода.

Для синдрома Макла—Уэллса не характерна связь приступов с холодовым воздействием, сыпь и лихорадка обычно сочетаются с недомоганием, болями в ногах и руках, иногда наблюдают боли в животе, конъюнктивит и артралгии. Может развиваться нейросенсорная тугоухость, которую в настоящее время чаще рассматривают как сочетанное наследственное заболевание. К 1998 г. в мире было описано не более 100 наблюдений синдрома Макла—Уэллса, наш собственный опыт составил наблюдение 4 семей. Подробное описание клинической картины этого синдрома было сделано нами в 2002 г. [27].

Наиболее тяжелым течением отличается синдром NOMID/CINCA [1]. Этот вариант криопиринопатии нередко характеризуется практически постоянной воспалительной активностью. Наряду с сыпью, лихорадкой, артралгиями и потерей слуха, имеющими место у больных с синдромом Макла—Уэллса, при синдроме NOMID/CINCA происходит поражение центральной нервной системы, включающее хронический асептический менингит, нарушения в интеллектуальной сфере, потерю зрения. В основе воспаления менингеальных оболочек лежит инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами. Если неврологические расстройства возникают уже в детском возрасте, то прогрессирующие снижение зрения и потеря слуха присоединяются в более старшем. Артропатии нередко сопровождаются выраженными деформациями, обусловленными избыточным ростом хрящей и нарушениями роста костных эпифизов. Укорочение ног и рук, задержка в росте создают внешнее сходство между больными. В крови больных NOMID/CINCA могут наблюдаться эозинофилия и коагулопатии [26].

Сегодня известно более 40 мутаций, ассоциированных с криопиринопатиями, наследуемых аутомно-доминантным путем [1]. Мутации, проявляющиеся семейной холодовой крапивницей, обычно отличаются от таковых при синдроме NOMID/CINCA, однако мутации, наблюдаемые у больных с синдромом Макла—Уэллса, нередко отмечают и при других криопиринопатиях. По мнению D.L. Kastner [1], фенотип криопиринопатии чаще не зависит от генотипа по криопирину.

Все известные мутации вызывают изменения в домене NBS/NACHT, что, по-видимому, нарушает его ассоциацию с доменом LRR и приводит к активации криопирин, образованию инфламмосом и гиперпродукции IL-1. Важность этого ме-

ханизма в развитии воспалительного процесса при криопиринопатиях подчеркивается тем, что мутации в домене NBS/NACHT приводят к гиперпродукции IL-1, что является ключевым звеном в развитии воспаления.

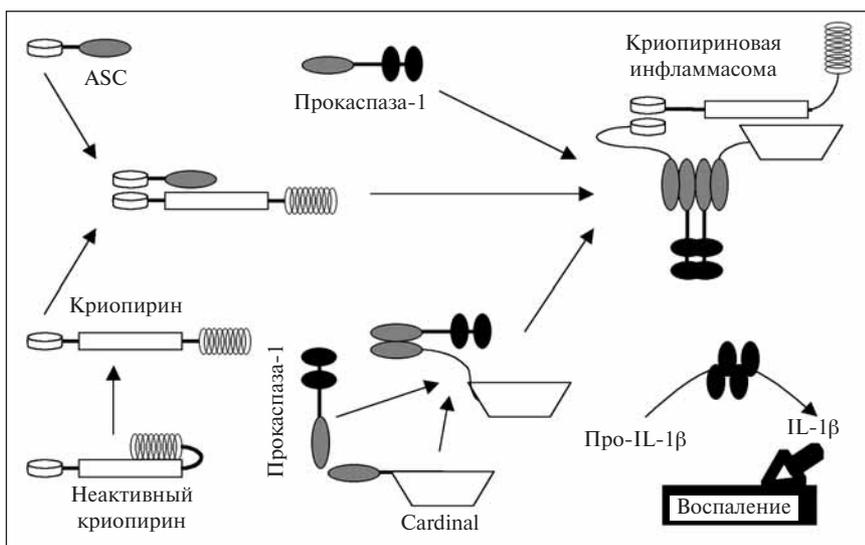


Рис. 3. Схема образования криопириновой инфламмосомы

ханизма аутовоспаления при криопиринопатиях подтверждают данные клинических исследований. Н.М. Hoffman и соавт. [28] показали возможность предотвращения симптомов семейной холодовой крапивницы после лечения антагонистом рецептора к IL-1 анакинрой, несмотря на экспозицию холода. P.N. Hawkins и соавт. [29, 30] наблюдали быстрое исчезновение симптомов и эффективное подавление острофазовых реактантов в крови (SAA, С-реактивный белок) при лечении антагонистом рецептора к IL-1 трех пациентов с синдромом Макла—Уэллса. При синдроме NOMID/CINCA высокая эффективность анакинры была показана у 18 больных, наблюдавшихся N.J. Dailey и соавт. [31].

Другие СПЛ

Механизмы аутовоспаления при других СПЛ — синдромах TRAPS (TNF- α receptor associated periodic syndrome) и HIDS — существенно отличаются от аутовоспаления при ПБ и криопиринопатиях.

TRAPS — это доминантно наследуемое заболевание, обусловленное нарушением структуры растворимой субъединицы (p55) рецептора к ФНО- α . Эта субъединица кодируется геном TNFRSF1A, расположенном на хромосоме 12 (локус 12p13). До открытия этого гена в 1999 г. M.F. McDermott и соавт. [32] синдром TRAPS был известен под названием семейной ирландской лихорадки, впервые описанной в 1982 г. в большой семье ирландско-шотландского происхождения [33]. Приступы лихорадки при этом заболевании длятся несколько дольше, чем при ПБ, обычно не меньше 5 дней, и продолжаются до 3 нед. Боль в животе может имитировать синдром острого живота, так же как и при ПБ. У 3 из 4 больных обнаруживают разнообразные кожные проявления: от псевдокрапивницы до эритематозных пятен неправильной формы и бляшек. Наиболее характерны бляшки разного размера, горячие на ощупь и чувствительные при пальпации, локализующиеся преимущественно на ногах и руках и распространяющиеся от дистальных участков к проксимальным [34]. При гистологическом исследовании кожи выявляли периваскулярную и интерстициальную инфильтрацию лимфоцитами и моноцитами [35]. Псевдоцеллюлиту у 80% больных сопутствует болезненная миалгия, однако при биопсии мышц обычно не обнаруживают миозита, лимфоцитарную инфильтрацию выявляют только в мышечных фасциях [35]. Частыми симптомами, сопровождающими атаку болезни, являются также сухой плеврит, боль в мошонке, артрит, конъюнктивит и периорбитальный отек [34]. Во время атак обычно выявляют лейкоцитоз и повышение в крови реактантов острой фазы воспаления. Лечение колхицином, в отличие от ПБ, неэффективно, подавление проявлений болезни обычно достигается назначением больших доз кортикостероидов.

Молекулярно-генетические исследования последующих лет показали распространенность мутаций, ассоциированных с семейной ирландской лихорадкой, среди разных этнических групп [1]. По этой причине, а также из этических соображений название «семейная ирландская лихорадка» было заменено на TRAPS. В настоящее время выявлено свыше 45 мутаций растворимой субъединицы p55 рецептора ФНО- α . Все известные мутации приводят к замене цистеина в составе внеклеточного субдомена, что нарушает образование дисульфидных мостиков.

Ранее предполагалось, что мутации эктодомена рецептора ФНО- α приводят к нарушению вымывания рецептора с поверхности клетки (так называемого шеддинга) после соединения с ФНО- α . Биологический смысл этого явления заключается, с одной стороны, в защите клеток от гиперстимуляции рецептор-реципиентным комплексом, с другой — в облегчении утилизации отработанных белков. Задержка комплекса p55-ФНО- α на поверхности клетки через механизм избыточной стимуляции клетки проявляется аутовоспалительным фенотипом [30]. Дальнейшие исследования показали, что не все мутации сопровождаются шеддинг-дефектом, в мутантном эктодоме p55 могут иметь место и другие отклонения. Так, I. Todd и соавт. [36] выявили нарушения связывания ФНО- α и дефекты апоптоза лейкоцитов, индуцированного ФНО- α .

В связи с выявленной ведущей ролью в патогенезе TRAPS гиперстимуляции ФНО- α предпринимали попытки лечения болезни селективными ингибиторами ФНО- α на основе субъединицы p75 — этанерсептом [37—39]. Препарат эффективно уменьшал клинические и лабораторные признаки воспаления, однако полного исчезновения проявлений болезни не отмечалось, что указывает на существование патогенетических механизмов, связанных не только с ФНО- α .

При HIDS причина атак аутовоспаления пока остается малопонятной. Исследования, проведенные в 1999 г. сразу двумя коллективами ученых [40, 41], позволили обнаружить ассоциацию этого синдрома с гомозиготным носительством мутантных аллелей гена мевалонаткиназы (MVK), расположенного в хромосоме 12 (локус 12q24). В норме мевалонаткиназа катализирует превращение мевалоновой кислоты в 5-фосфомевалонат, эта реакция участвует в синтезе ряда биологически важных веществ: холестерина, витамина D, желчных кислот, стероидов и нестероидных изопреноидов. На сегодняшний день обнаружено свыше 35 мутаций MVK, ассоциированных с HIDS. Все они приводят к изменению структуры активного центра и снижению каталитической активности фермента [42—

44]. Вследствие этого в организме происходит избыточное накопление мевалоновой кислоты, что, в частности, проявляется мевалоновой ацидурией. При полном выпадении функции фермента мевалонаткиназы наблюдают также периодическую лихорадку, задержку роста и дефицит психических функций. Исследования *in vitro* позволяют предполагать ведущее значение накопления мевалоновой кислоты при HIDS [44].

В патогенезе HIDS нельзя исключить также значение дефицита изопреноидов, которые предположительно связаны с метаболизмом мевалоновой кислоты и механизмами врожденного иммунитета. Так, в исследованиях *in vitro* выявлено, что усиленная секреция IL-1 лейкоцитами больных HIDS может быть подавлена добавлением изопреноидов фарнезола и геранил-гераниола [45].

Другие объяснения представляются в настоящее время малоубедительными. Так, уровень сывороточного IgD у больных HIDS плохо коррелирует с тяжестью проявлений HIDS, кроме того, имеются описания наблюдений HIDS, при которых отмечали нормальные уровни IgD в крови [1]. Эти данные заставляют сомневаться в ведущей роли гипериммуноглобулинемии D в патогенезе HIDS. Нельзя объяснить патогенез симптомов HIDS и нарушениями синтеза холестерина, так как у больных обычно диагностируют нормальный уровень сывороточного холестерина. Убедительного теоретического объяснения механизма аутовоспаления на основе нарушения обмена холестерина также не существует.

Первоначально клиническая картина HIDS была описана в Нидерландах, и дальнейшие исследования позволили считать Северную Европу регионом

Таблица 3. Дифференциально-диагностические признаки СПЛ

Клинический признак	ПБ	TRAPS	HIDS	FCAS	MWS	NOMID/CINCA
Этническая ассоциация	Евреи, армяне, арабы, турки, итальянцы	Нет	Нидерланды и Северная Европа	Преимущественно европейцы	Преимущественно европейцы	Нет
Продолжительность атак	12—72 ч	Дни—недели	3—7 дней	12—24 ч	2—3 дня	Продолжительные вспышки болезней
Абдоминальный синдром	Асептический перитонит, запор	Перитонит, диарея или запор	Тяжелая боль, рвота, диарея, запор, редко — перитонит	Тошнота	Боль в животе	Редко — боль в животе
Плевральный синдром	Часто	Часто	Редко	Не описан	Редко	Редко
Артропатия	Моноартрит, редко — тяжелый артрит коленных или голеностопных суставов	Артрит крупных суставов избыточный рост эпифизов, контрактуры	Артралгия, симметричный полиартрит			
Поражение кожи	Рожеподобная эритема	Мигрирующая сыпь, миалгия подлежащих мышц	Диффузная макулопапулезная сыпь, крапивница	Холодовая крапивница	Псевдо-крапивница	Псевдо-крапивница
Поражение глаз	Редко	Конъюнктивит, периорбитальный отек	Нечасто	Конъюнктивит	Конъюнктивит, эписклерит	Увеит, конъюнктивит, прогрессирующая потеря зрения
Неврологические симптомы	Редко — асептический менингит	Противоречивые данные	Головная боль	Головная боль	Нейросенсорная тугоухость	Нейросенсорная тугоухость, головная боль, асептический менингит, задержка психического развития
Поражение лимфатической системы	Спленомегалия, иногда лимфаденопатия	Спленомегалия, иногда лимфаденопатия	Шейная лимфаденопатия	Не описано	Редко	Гепатоспленомегалия, лимфаденопатия
Васкулит	Пурпура Шенлейна—Геноха, узелковый полиартериит	Пурпура Шенлейна—Геноха, лимфоцитарный васкулит	Часто — кожный васкулит, редко — пурпура Шенлейна—Геноха	Не описан	Не описан	Случайные описания

Примечание. FCAS — синдром семейной холодовой крапивницы, MWS — синдром Макла—Уэллса.

наибольшего распространения болезни. Приступы лихорадки чаще начинаются в течение первого года жизни, длятся обычно 3—7 сут, среди сопутствующих симптомов описывают головную боль, боль в животе, выраженную шейную лимфаденопатию, полиартралгию или полиартрит, диффузную макулопапулезную сыпь и афтозный стоматит. Приступы, так же как и при ПБ, сопровождаются лейкоцитозом и повышенной продукцией реактантов острой фазы воспаления. У большинства больных в крови повышен уровень поликлонального Ig D [1]. В отличие от мевалоновой ацидурии, связанной с полным отсутствием функции мевалонаткиназы, для HIDS не характерны задержка развития и дефекты психических функций, не снижена продолжительность жизни.

Дифференциально-диагностические признаки различных форм СПЛ представлены в табл. 3.

Амилоидоз и СПЛ

АА-амилоидоз — частое осложнение СПЛ, выявляемое у 20—40% больных ПБ, у 25% больных с синдромом Макла—Уэллса и 20% больных TRAPS [34]. При HIDS амилоидоз развивается крайне редко, на данном этапе имеется лишь одно наблюдение АА-амилоидоза при этом заболевании [46].

АА-амилоидоз является ведущим фактором прогноза больных СПЛ и ассоциируется с преимущественным поражением почек. Для амилоидной нефропатии характерно стадийное течение с постепенным переходом от протеинурии (ПУ) к нефротическому синдрому (НС) и в последующем — к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН). Нами показано, что АА-амилоидная нефропатия у больных ревматоидным артритом сопровождается экспоненциальной зависимостью перехода ПУ-стадии в нефротическую: около половины больных достигает НС в течение первых 3 лет, у другой половины каждый год сохранения ПУ-стадии позволяет прогнозировать ее пролонгирование еще на 4—5 лет, однако к 13-му году от начала болезни переход в нефротическую стадию завершается у всех пациентов. Стадии НС и ХПН имеют приблизительно одинаковую продолжительность (около 7 лет), характеризуются неуклонным прогрессированием, при этом очередной год сохранения у больных той или другой стадии не дает возмож-

ности прогнозировать ее удлинение. Сходные закономерности течения АА-амилоидной нефропатии мы наблюдали и у больных ПБ (рис. 4). Таким образом, общий прогноз амилоидной нефропатии зависит от длительности ПУ-стадии: при короткой ее продолжительности (до 3 лет) прогноз хуже (5-летняя «почечная выживаемость» составляет 74%, 10-летняя — 56%), чем при пролонгированном течении 100 и 83% соответственно).

Традиционен взгляд на амилоидогенез в рамках СПЛ как на результат единого наследственного дефекта, приводящего как к СПЛ, так и к амилоидозу. В первую очередь это касается попытки связать риск развития амилоидоза с носительством той или иной мутации, связанной с СПЛ. Результаты многих исследований показывают более высокий риск возникновения АА-амилоидоза среди больных ПБ — гомозигот M694V [4, 5]. В своих исследованиях мы также выявили эту мутацию у большинства (91,8%) пациентов с ПБ, осложненной амилоидозом, в то время как у больных без амилоидоза она встречалась реже — в 25% случаев (рис. 5). Вместе с тем распределение других мутаций, ассоциированных с ПБ, существенно не различалось в группах больных ПБ с амилоидозом и без него. В итоге различие по генотипу MEFV между группами оказалось статистически незначимым. С одной стороны, это свидетельствует о том, что мутация M694V является не единственной, способной сочетаться с амилоидозом, а с другой — очень строгой связи между генотипом ПБ и рис-

О Б З О Р Ы

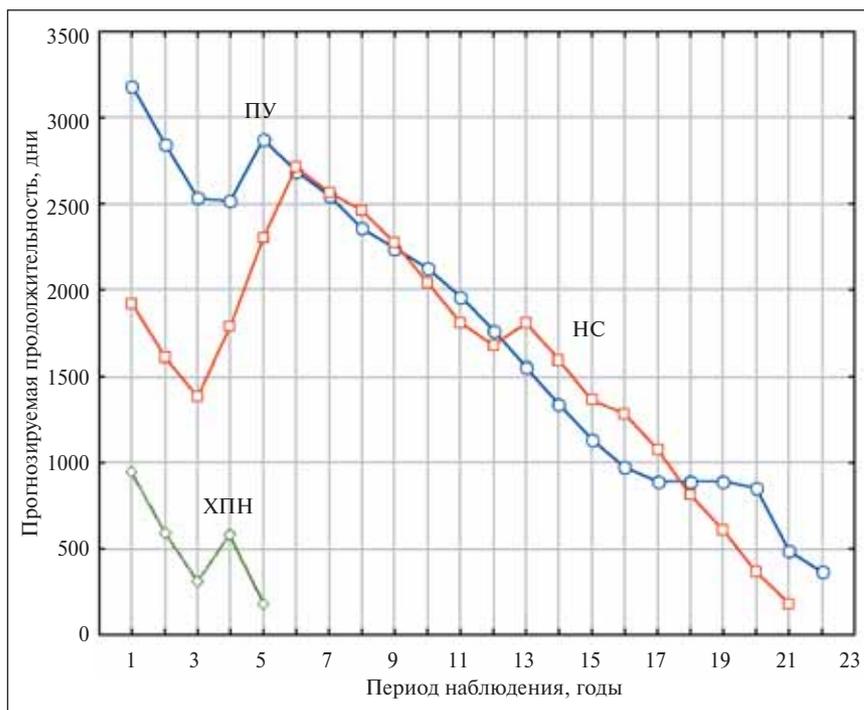


Рис. 4. Медиана прогнозируемой продолжительности стадий амилоидной нефропатии у больных ПБ

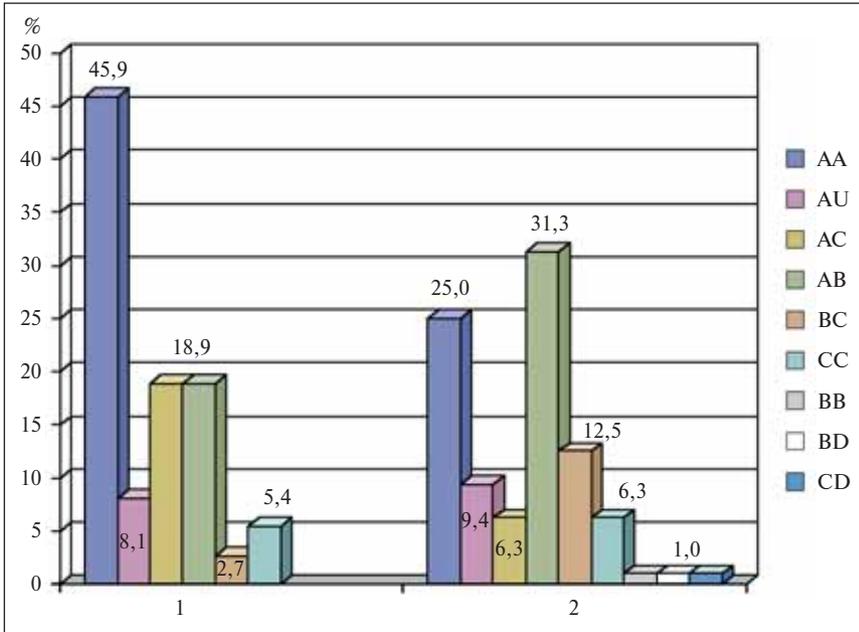


Рис. 5. Генетическая характеристика больных ПБ, осложненной (1) и не осложненной (2) амилоидозом: А — М694V, В — V726А, С — М680I, D — R761H, U — неизвестная мутация

ОБЗОРЫ

ком осложнения ее амилоидозом не обнаружено. По полученным нами результатам и данным других исследователей, носительство М694V более строго коррелирует с тяжестью течения ПБ. Повидимому, тяжелое воспаление, ассоциированное с носительством М694V, сопровождается более мощной стимуляцией продукции белка острой фазы воспаления SAA, депозиция которого обуславливает образование АА-амилоида в тканях.

Хорошо известна зависимость риска амилоидоза от тяжести предрасполагающего воспаления. В ряде исследований показано, что скорость прогрессирования АА-амилоидной нефропатии четко коррелирует с концентрацией SAA в крови. Концентрация более распространенного в широкой медицинской практике показателя острофазового воспаления С-реактивного белка, по нашим данным, также может использоваться в качестве убедительного фактора риска АА-амилоидоза. Клиническим признаком хронического воспаления является и анемия хронических заболеваний, форми-

рование которой достоверно чаще наблюдалось нами у больных с хроническими воспалительными заболеваниями, осложненными вторичным АА-амилоидозом.

Несмотря на большое значение в АА-амилоидогенезе тяжести предрасполагающего хронического воспаления, в настоящее время ведущим фактором риска развития АА-амилоидоза считают генотип по SAA-белку. Известно 4 варианта SAA, кодируемых разными генами, локализованными в хромосоме 11, из них SAA1 и SAA2 — белки острой фазы воспаления. В амилоидогенезе у человека участвует SAA1. В последние годы было обнаружено 5 изоформ белка, некоторые из которых образуются в процессе посттрансляцион-

ного ферментативного созревания SAA, различия между другими кодируются на генетическом уровне. Наиболее амилоидогенной изоформой считают SAA1.1.

Таким образом, риск возникновения АА-амилоидоза как осложнения СПЛ зависит от генотипа белка — предшественника амилоида SAA, наследование которого не связано с наследованием ПБ и других СПЛ. Вместе с тем реализация амилоидогенного потенциала SAA более вероятна при его высокой продукции в период воспаления, тяжесть которого определяется генотипом СПЛ.

СПЛ и другие аутовоспалительные заболевания, несмотря на их относительно редкую встречаемость, сегодня вызывают широкий интерес в среде медицинской общественности, так как позволяют глубже понять процессы реализации воспаления на внутриклеточном уровне, оценить роль генетических механизмов контроля воспаления и с учетом этих новых представлений определить стратегию лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kastner D.L. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;74—81.
2. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945;23:1—21.
3. Виноградова О.М. Периодическая болезнь. М., Медицина; 1973.
4. A candidate gene for familial Mediterranean fever. The French FMF Consortium. *Nat Genet* 1997;17: 25—31.
5. 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;90:797—807.
6. Yuval Y., Hemo-Zisser M., Zemer D. et al. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever (FMF). *Am J Med Genet* 1995;57:455—7.
7. 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—72.
8. Centola M., Aksentijevich I., Kastner D.L. The hereditary periodic fever syndromes: molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. *Hum Mol Genet* 1998;7(10):1581—8.
9. Drenth J.P., van der Meer J.W. Periodic fevers enter the era of molecular diagnosis. *BMJ* 2000;320:1091—2.

10. Diaz A., Hu C., Kastner D.L. et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2004;50:3679—89.
11. Mansfield E., Chae J.J., Komarow H.D. et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 2001;98:851—9.
12. Schaner P., Richards N., Wadhwa A. et al. Episodic evolution of pyrin in primates: human mutations recapitulate ancestral amino acid states. *Nat Genet* 2001;27:318—21.
13. Perron M.J., Strelau M., Song B. et al. TRIM5a mediates the postentry block to N-tropic murine leukemia viruses in human cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:11827—32.
14. Song B., Javanbakht H., Perron M. et al. Retrovirus restriction by TRIM5a variants from Old World and New World primates. *J Virol* 2005;79:3930—7.
15. Bertin J., DiStefano P.S. The PYRIN domain: a novel motif found in apoptosis and inflammation proteins. *Cell Death Differ* 2000;7:1273—4.
16. Martinon F., Hofmann K., Tschopp J. The pyrin domain: a possible member of the death domain-fold family implicated in apoptosis and inflammation. *Curr Biol* 2001;11:R118—20.
17. Pawlowski K., Pio F., Chu Z. et al. PAAD — a new protein domain associated with apoptosis, cancer and autoimmune diseases. *Trends Biochem Sci* 2001; 26:85—7.
18. Staub E., Dahl E., Rosenthal A. The DAPIN family: a novel domain links apoptotic and interferon response proteins. *Trends Biochem Sci* 2001;26:83—5.
19. Chae J.J., Komarow H.D., Cheng J. et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 2003;11:591—604.
20. Stehlik C., Fiorentino L., Dorfleutner A. et al. The PAAD/PYRIN-family protein ASC is a dual regulator of a conserved step in nuclear factor κ B activation pathways. *J Exp Med* 2002;196:1605—15.
21. Dowds T.A., Masumoto J., Chen F.F. et al. Regulation of cryopyrin/Pypaf1 signaling by pyrin, the familial Mediterranean fever gene product. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;302:575—80.
22. Masumoto J., Dowds T.A., Schaner P. et al. ASC is an activating adaptor for NF- κ B and caspase-8-dependent apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;303:69—73.
23. Chae J.J., Wood G., Masters S.L. et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(26):9982—7.
24. Hoffman H.M., Mueller J.L., Broide D.H. 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;29:301—5.
25. Aksentjevich 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;46:3340—8.
26. Feldmann J., Prieur A.M., Quartier P. et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002;71:198—203.
27. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Янушкевич Т.Н. и др. АА-амилоидоз при синдроме Макла—Уэллса. *Тер арх* 2002;(6):62—72.
28. Hoffman H.M., Rosengren S., Boyle D.L. et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004;364:1779—85.
29. Hawkins P.N., Lachmann H.J., McDermott M.F. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle—Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:2583—4.
30. Hawkins P.N., Lachmann H.J., Aganna E., McDermott M.F. Spectrum of clinical features in Muckle—Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004;50:607—12.
31. Dailey N.J., Aksentjevich I., Chae J.J. et al. Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in the treatment of neonatal onset multisystem inflammatory disease [abstract]. *Arthritis Rheum* 2004;50:440.
32. McDermott M.F., 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;97:133—44.
33. Williamson L.M., Hull D., Mehta R. et al. Familial Hibernian fever. *Q J Med* 1982;51:469—80.
34. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:410—5.
35. Toro J.R., Aksentjevich I., Hull K. et al. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol* 2000;136(12):1487—94.
36. Todd I., Radford P.M., Draper-Morgan K.A. et al. Mutant forms of tumour necrosis factor receptor I that occur in TNF receptor-associated periodic syndrome retain signaling functions but show abnormal behaviour. *Immunology* 2004;113:65—79.
37. Hull K.M., Drewe E., Aksentjevich I. et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:349—68.
38. Drewe E., McDermott E.M., Powell P.T. et al. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:235—9.
39. Hull K.M., Shoham N., Chae J.J. et al. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:61—9.
40. Drenth J.P., Cuisset L., Grateau G. et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *International Hyper-IgD Study Group. Nat Genet* 1999;22:178—81.
41. Houten S.M., Kuis W., Duran M. et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999;22:175—7.
42. Cuisset L., Drenth J.P., Simon A. et al. Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001;9:260—6.
43. Houten S.M., Koster J., Romeijn G.J. et al. Organization of the mevalonate kinase (MVK) gene and identification of novel mutations causing mevalonic aciduria and hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001;9:253—9.
44. Houten S.M., Frenkel J., Rijkers G.T. et al. Temperature dependence of mutant mevalonate kinase activity as a pathogenic factor in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Hum Mol Genet* 2002;11:3115—24.
45. Frenkel J., Rijkers G.T., Mandey S.H. et al. Lack of isoprenoid products raises ex vivo interleukin-1 β secretion in hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:2794—803.
46. Obici L., Manno C., Muda A.O. et al. First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:2966—9.