

© В.В.Рамеев, Л.В.Козловская, 2012
УДК 616-002-02-08

В.В. Рамеев¹, Л.В. Козловская¹

АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ОБЩЕЕ ПОНЯТИЕ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

V.V. Rameev, L.V. Kozlovskaya

AUTOINFLAMMATORY DISEASES: GENERAL IDEA, DEVELOPMENT MECHANISMS, CLINICAL PRESENTATION, TREATMENT

¹Кафедра нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им.Е.М.Тареева Первого МГМУ им.И.М.Сеченова, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

В последние годы в медицинской научной литературе появилось новое понятие «системные аутовоспалительные заболевания». В отличие от аутоиммунных заболеваний в инициации аутовоспалительных болезней играют роль, главным образом, генетически детерминированные реакции иммунитета и воспаления, а не механизмы, связанные с антиген-индуцированным синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов. Группа аутовоспалительных заболеваний включает в себя семейные периодические лихорадки (периодическую болезнь, синдром Макла–Уэллса и др.), наиболее частым осложнением которых является вторичный АА-амилоидоз. Молекулярно-генетические исследования показали, что важнейшим механизмом аутовоспаления является нейтрофильное воспаление, ассоциированное с гиперпродукцией интерлейкина-1. Ведущим пусковым механизмом нейтрофильного воспаления является образование макромолекулярного комплекса – криопириновой инфламмосомы, которая имеет важное значение в инициации воспаления не только при семейных периодических лихорадках, но и при ряде широко распространенных воспалительных заболеваний (подагра, ХОБЛ и др.). В этой связи криопириновая инфламмосома может рассматриваться как один из универсальных механизмов нейтрофильного воспаления. Хронические аутовоспалительные заболевания создают персистирующий воспалительный фон и способствуют активации иммунных реакций с возможным развитием классических аутоиммунных заболеваний, что наглядно показывают представленные клинические наблюдения.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания, семейные периодические лихорадки, периодическая болезнь, ген MEFV, синдром Макла–Уэллса, семейная холодовая крапивница, синдром NOMID/CINCA, криопиринопатии, криопириновая инфламмосома, TRAPS-синдром, рецепторы к ФНО- α , гипериммуноглобулинемия D, мевалоновая кислота, болезнь Бехчета, синдром Стилла, АА-амилоидоз.

ABSTRACT

During last years in medical literature appeared new term “systemic autoinflammatory diseases”. In contrast to autoimmune diseases in autoinflammatory diseases initiation the main role belongs not to mechanisms associated with antigen-induced synthesis of antibodies or T-cells activation but allelically determined reactions of immunity and inflammatory. The group of autoinflammatory diseases includes familial periodic fevers (Mediterranean fever, Muckle–Wells syndrome etc.) which most frequent complication is recurrent AA-amyloidosis. DNA testing showed that the most important mechanism of autoinflammation is neutrophilic inflammation associated with interleukin-1 hyper production. The main releaser of neutrophilic inflammation is development of macromolecular complex – NLRP3 inflammasome which is very important in inflammation initiation not only at familial periodic fevers but also at a number of widespread inflammatory diseases (gout, COPD etc.). In this regard NLRP3 inflammasome can be considered as one of universal mechanisms of neutrophilic inflammation. Chronic inflammatory diseases make persistent background and promote activation of immune reactions with possible development of classical autoimmune diseases that presented clinical studies demonstrate.

Key words: autoinflammatory diseases, familial periodic fevers, Mediterranean fever, gene MEFV, Muckle–Wells syndrome, familial cold urticaria, NOMID/CINCA, cryopyrinopathy, NLRP3 inflammasome, TRAPS-syndrome, receptors for TNF- α , hyperimmunoglobulinemia D, Mevalonic acid, Behcet’s syndrome, Still’s disease, AA-amyloidosis.

Хроническое воспаление является универсальным патологическим процессом, признаки которого выявляют у большинства больных с хроническими заболеваниями различной природы. В наиболее

авторитетных руководствах по патологии, среди которых «Роббинс и Котран. Патология болезни»¹, обсуждаются 3 основные причины хронических вос-

палительных заболеваний – инфекции, аутоиммунные реакции и продолжительное воздействие потенциально токсичных агентов экзогенной и эндогенной природы. В последние годы в медицинской научной литературе появилось новое понятие «системные аутовоспалительные заболевания». В отличие от аутоиммунных заболеваний в инициации аутовоспалительных болезней играют роль, главным образом, генетически детерминированные реакции иммунитета и воспаления, а не механизмы, связанные с антиген-индуцированным синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов.

Группа аутовоспалительных заболеваний включает в себя семейные периодические лихорадки (СПЛ, табл. 1) – периодическую болезнь (средиземноморская лихорадка), так называемые криопиринопатии (синдром Макла–Уэллса, семейная холодовая крапивница), TRAPS-синдром (TNF- α receptor associated periodic syndrome, семейная периодическая лихорадка, ассоциированная с патологией рецептора к ФНО- α), гипериммуноглобулинемию D.

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 ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6), выявляются лейкоцитоз, увеличение СОЭ, гиперпродукция белков острой фазы воспаления, в том числе сывороточного амилоидного А-белка (SAA). Следствием хронической массивной про-

дукции SAA является частое осложнение СПЛ вторичным АА-амилоидозом.

Ранее других СПЛ была изучена периодическая болезнь (ПБ). В дальнейшем, когда были описаны и другие формы СПЛ, для обозначения этой болезни в англоязычной литературе стали более широко применять термин средиземноморская лихорадка, который четко характеризует этническую ассоциированность периодической болезни с народами Средиземноморья.

Подробное описание клинических проявлений средиземноморской лихорадки связано с именами S. Siegal (1945г. [1]), О.М.Виноградовой и соавт. (1964, 1973 [2]). Клиническая диагностика средиземноморской лихорадки в настоящее время основывается на критериях Tel-Hashomer (табл. 2 [3]). Среди них выделяют большие критерии, к которым относят стереотипные приступы распространенного перитонита, одностороннего плеврита или перикардита, а также моноартрита голеностопного, коленного или тазобедренного суставов.

Неопределенные болевые приступы в животе, грудной клетке, суставах, боли в ногах или эффективность колхицина рассматривают в качестве малых критериев. Семейный характер болезни, в особенности у представителей народов Средиземноморского региона, и дебют болезни до 20 лет имеют вспомогательное значение. Для установления диагноза ПБ по клиническим критериям достаточно 1 большого, 2 малых критериев или сочетания 1 малого с 4–5 вспомогательными критериями. Объективный диагноз ПБ в настоящее время предполагает проведение молекулярно-генетического исследования для обнаружения мутаций в гене MEKV.

Таблица 1

Семейные периодические лихорадки, основные этапы изучения

Средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь), H.Reimann, 1948	1997 г. – выявлен ген MEKV
Синдром Muckle-Wells (1962)	1999–2001 гг. – выявлен ген криопиринопатий NLRP3
Семейная ирландская лихорадка (TRAPS), L.M.Williamson и соавт., 1982	1999 г. – выявлен ген TNFRSF1A
Голландская лихорадка (гипериммуноглобулинемия D), J.M.van der Meer и соавт., 1984	1999 г. – выявлена связь голландской лихорадки с мутациями в гене мевалонаткиназы

Таблица 2

Критерии диагноза периодической болезни по Tel-Hashomer

Большие критерии стереотипные приступы: • перитонита; • плеврита; • моноартрита крупных суставов ног	Малые критерии приступы неясных болей в: • животе, грудной клетке, суставах; • боли в ногах; • эффективность колхицина
Вспомогательные критерии случаи ПБ в семье, национальность, дебют болезни до 20 лет, тяжелые приступы, спонтанная ремиссия, отсутствие симптомов в межприступный период, признаки транзиторного воспаления в крови, эпизодическая протеинурия/гематурия, неоправданная аппендэктомия	
Критерии диагноза ПБ > 1 большой критерий / > 2 малых / 1 малый + 5 вспомогательных	

Таблица 3

Критерии тяжести ПБ по Tel-Hashomer

Степень тяжести	Число признаков	Признаки
<i>Пациенты, не принимающие колхицин</i>		
Тяжелая	2 и более	1. 2 и более приступов в месяц. 2. Смена основной локализации серозита в >25% приступов. 3. Охват более 2 зон серозных оболочек при типичном приступе
Умеренная	1 и более	1. 18–24 приступа в год. 2. Длительность приступа более 4 сут.
Легкая	Нет признаков, характерных для тяжелой и умеренной степеней тяжести	
<i>Пациенты, принимающие колхицин</i>		
Тяжелая	3 и более	1. Смена основной локализации серозита в >25% приступов.
Умеренная	2	2. Охват более 2 зон серозных оболочек при типичном приступе.
Легкая	0–1	3. Суточная доза колхицина 2 мг и более. 4. 2 и более торакальных приступа за время болезни. 5. 2 и более эпизода рожеподобной эритемы за время болезни. 6. Возраст начала ПБ менее 10 лет

Для оценки тяжести периодической болезни используют критерии Tel-Hashomer 2-го пересмотра [3], учитывающие распространенность болевого синдрома, частоту и длительность приступов, дозу колхицина, необходимую для эффективного подавления приступов, возраст начала периодической болезни, наличие и особенности суставного синдрома (табл. 3).

Анализ собственных данных, основанный на 170 наблюдениях, показал, что периодическая болезнь у абсолютного большинства пациентов (79%) манифестировала в первые 5–10 лет жизни. У остальных 21% больных отмечалось более позднее начало ПБ с прогрессивным уменьшением вероятности первых проявлений заболевания с каждым годом жизни. Кривая первых проявлений ПБ в зависимости от возраста достоверно соответствует экспоненциальному закону, который, как известно, оценивает вероятность редких событий, т.е. ПБ демонстрирует закономерности, присущие и другим наследственным заболеваниям, – у подавляющего большинства больных болезнь проявляется в раннем детстве. В то же время, многие больные не знают о наличии заболевания в семье, что, по-видимому, обусловлено аутосомно-рецессивным механизмом передачи болезни, при котором болезнь развивается лишь у гомозиготных носителей гена.

Несмотря на раннее начало заболевания, диагноз ПБ устанавливают в среднем через 20 ± 9 лет после начала болезни. Из-за отсутствия диагноза

в течение всего периода раннего детства и школьного возраста пациенты не получают эффективно-го лечения, что существенно ограничивает их социальные возможности.

Более чем у половины наблюдаемых нами пациентов лихорадка, обычно фебрильная, сочеталась с распространенными приступами полисерозита с вовлечением брюшины и плевры. Полисерозит характеризуется рецидивирующим доброкачественным воспалением серозной оболочки с преобладанием экссудативной реакции над пролиферативной с выраженной инфильтрацией нейтрофилами. При перитоните в воспалительный процесс вовлекаются брыжейка, серозная оболочка кишки, 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, многим больным выполняют необоснованные хирургические вмешательства. Обычно доброкачественный перитонит у больных группы исследования сочетался с сухим асептическим плевритом, однако у трети больных торакалгии отсутствовали и диагностировали изолированную абдоминальную форму ПБ. Изолированные торакальные приступы развивались крайне редко.

У 76% больных отмечался также суставной синдром, обусловленный асептическим синовитом. Как правило, поражались крупные суставы ног, артрит характеризовался острым началом, выраженной экссудацией со значительной гиперемией и увеличением объема сустава. Острый рецидивирующий артрит отличался доброкачественным течением, без тенденции к формированию деформаций и нарушению функции суставов. Однако у 7% выявляли хронический прогрессирующий артрит с развитием тяжелых деструкций, чаще деструктивный анкилозирующий сакроилеит по типу болезни Бехтерева. Редким проявлением заболевания является рожеподобная эритема в виде болезненных плотноватых пятен диаметром 10–15 см обычно в области голеностопных суставов.

В период между приступами болезненные проявления отсутствуют, но и во время приступа болезни многие пациенты сохраняют работоспособность. Длительность приступа может составлять от 12 ч до 3 сут, межприступный период у одного и того же пациента – от нескольких дней до нескольких месяцев. Иногда приступы следуют один за другим с промежутками в 1–3 дня, но возможны и длительные ремиссии до нескольких лет. Характерным признаком болезни, имеющим диагно-

стическое значение, является стереотипность приступов, и пациент, как правило, без труда отличает боль и лихорадку, вызванные приступом болезни, от подобных симптомов другого генеза.

У наших больных приступы развивались ежемесячно или более двух раз в месяц. Известно, что период полужизни острофазовых белков воспаления составляет около 10 дней, приблизительно столько же циркулируют в крови и основные провоспалительные цитокины. Поскольку средняя продолжительность приступа ПБ составляет 2–3 дня, то при частоте приступа 2 и более раз в месяц создаются условия для практически постоянной циркуляции в крови высоких концентраций белков воспаления. Из этого следует, что в организме пациентов реализуется хроническое персистирующее воспаление с диффузным охватом серозных оболочек на большом протяжении. Именно с этим связывают возможные осложнения ПБ.

Наиболее частым осложнением ПБ является вторичный АА-амилоидоз, который развился у 60% пациентов группы собственного наблюдения (по данным литературы амилоидоз регистрируют у 20–40% больных [2,4], высокая частота амилоидоза в группе собственного наблюдения обусловлена нефрологическим профилем клиники и, соответственно, аккумуляцией больных с амилоидозом почек), проявлялся нефропатией прогрессирующего течения. У большинства больных сформировалась почечная недостаточность, в том числе терминальная. Таким образом, амилоидоз являлся ведущим фактором прогноза больных с ПБ.

В 1997 г. был обнаружен ген периодической болезни (MEFV), локализованный в коротком плече 16-й хромосомы (16p13.3) [4, 5]: периодическая болезнь развивается у гомозигот MEFV. К 2000 г. было обнаружено более 15 мутаций MEFV, а в 2005 г. D.L. Kastner сообщил уже о 55 обнаруженных мутациях MEFV [19]. У подавляющего большинства больных с ПБ причиной болезни становится носительство M694V-мутации, нами эта мутация была выявлена у 62,1% больных. 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, продуктом экспрессии является белок пирин (или маренострин от лат. Mare Nostrum – Сред-

иземное море), состоящий из 781 аминокислотного остатка. Во всех клеточных линиях, кроме моноцитов, пирин является исключительно внутриядерным белком, только в моноцитах его обнаруживают в цитоплазме по ходу микрофиламентов и микротубулярного аппарата [5]. Вторичная структура пирина содержит 4 домена, причем специфические функции пирина обеспечиваются доменом B30.2 (рис. 1).

Именно в этом домене наблюдают структурные изменения при наиболее распространенных мутациях, ассоциированных с ПБ. Причем многочисленность мутаций, затрагивающих домен B30.2, указывает на важное эволюционное значение этого домена, «...подлежащего действию естественного отбора в родовой истории всех приматов» [6]. Показано, что у гетерозигот по гену периодической болезни также отмечается воспалительная активация гранулоцитов [7]. Но воспаление при этом носит субклинический характер, что, по-видимому, могло обеспечивать эволюционные преимущества носителей MEFV.

Кроме домена B30.2, во вторичной структуре пирина следует особо выделить фрагмент NLS1-Vzip, который оказался частым в структуре большого числа ядерных белков. По наличию этого фрагмента в настоящее время выделяют белковое семейство PYRIN, получившее свое название от белка пирина, который был идентифицирован ранее других белков этого семейства. В составе белкового семейства PYRIN известно 20 белков, участвующих в регуляции воспаления и апоптоза [8–11]. Белки PYRIN, являющиеся частью большого белкового семейства DDF (death domain fold), воздействуют на каспазы, цистеиновые протеазы, а также киназы, активирующие регуляторы транскрипции системы NF-κB, которые непосредственно контролируют экспрессию большого числа генов, вовлеченных в воспаление. Влиянием на NF-κB возможно объяснить нарушение процессов клеточного апоптоза при СПЛ. 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. В определенных условиях активированные каспазы самостоятельно могут участвовать в клеточном апоптозе.

Существуют 2 ведущие гипотезы механизма активации пирина. Согласно одной из них, так называемой секвестрационной гипотезе, пирин связывается с белком ASC через домен PYRIN и προκαспазой через домен B30.2 и препятствует их объ-

единению в криопириновую инфламмасому, что оказывает противовоспалительный эффект за счет торможения процесса превращения проIL-1 β в IL-1 β (рис. 2).

Согласно другой теории – теории пириновой инфламмасы – пирин принимает участие в формировании собственной инфламмасы путем связывания с белком ASC и другими, пока еще не известными белками. Пириновая инфламмаза, в свою очередь, опосредует превращение проIL-1 β в IL-1 β , оказывая провоспалительный эффект [12]. В эксперименте было показано, что перенос из клеточных ядер в цитоплазму моноцитов мутантного пирина, ассоциированного с ПБ, сопровождался повышенным высвобождением IL-1 β [13]. J.J. Chae и соавт. (2006) продемонстрировали снижение концентрации белков острой фазы воспаления SAA и «С»-реактивного белка у больного с ПБ, осложненной амилоидозом, под влиянием антагониста рецептора к IL-1 – препарата анакинры [12]. Наблюдался длительный многомесячный эффект препарата, концентрация белков острой фазы воспаления у этого больного вновь увеличилась только при отмене препарата в связи с ОРЗ.

Сходные механизмы аутовоспаления наблюдают также при криопиринопатиях (термин введен лишь в 1999 г.), среди которых наиболее известен синдром Макла–Уэллса. T.Muckle и M.Wells в 1962 г. описали вариант СПЛ с аутосомно-доминантным механизмом передачи, проявляющийся сочетанием эпизодической лихорадки с уртикарной сыпью и нейросенсорной тугоухостью [14]. Элементы сыпи обусловлены инфильтрацией кожи лимфоцитами и нейтрофилами, при этом содержание тучных клеток в инфильтрате незначительно, что отличает сыпь при синдроме Макла–Уэллса от истинной крапивницы. Сыпь и лихорадка обычно сочетаются с недомоганием, болями в суставах ног и рук, нередко наблюдают боли в животе, конъюнктивит, болезнь осложняется развитием АА-амилоидоза. К 1998 г. в мире было описано не более 100 наблюдений синдрома Макла–Уэллса, наш собственный опыт к тому времени составил наблюдение 4 семей, клинические описания которых были опубликованы в 2002 г. [15].

В 2001 г. H.M.Hoffman и соавт. обнаружили, что синдром Макла–Уэллса развивается вследствие мутаций в гене CIAS1, который локализуется в хромосоме 1 (локус 1q44) и кодирует синтез белка криопирин в гранулоцитах. Оказалось, что мутации этого гена ассоциированы с возникновением преимущественно двух вариантов СПЛ – синдрома Макла–Уэллса и семейной холодовой крапивницы [16].

Несколько позднее была обнаружена ассоциация этого гена еще с одной нозологической формой – мультисистемным воспалительным заболеванием неонатального возраста (**Neonatal Onset Multisystemic Inflammatory Disease – NOMID**), иначе называемым хроническим нейрокожно-суставным синдромом у детей (**Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome – CINCA**) [17, 18].

Среди криопиринопатий наиболее легким течением характеризуется семейная холодовая крапивница, проявляющаяся приступами лихорадки, «крапивницы» и полиартралгий, возникающими в течение 12 ч после воздействия холода. Наиболее тяжелым течением отличается синдром NOMID/CINCA [19]. При этом варианте криопиринопатии наблюдают практически постоянную воспалительную активность. Подобно синдрому Макла–Уэллса при синдроме NOMID/CINCA наблюдают сыпь, лихорадку, артралгии и потерю слуха, но также поражение центральной нервной системы – хронический асептический менингит, нарушения в интеллектуальной сфере, потерю зрения. В основе воспаления менингеальных оболочек при этом заболевании лежит инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами. Неврологические расстройства у больных возникают уже в детском возрасте, прогрессирующее снижение зрения и потеря слуха присоединяются в более старшем возрасте. Артропатии нередко сопровождаются выраженными деформациями, обусловленными избыточным разрастанием хрящей и костных эпифизов. Укорочение ног и рук, задержка в росте создают внешнее сходство между больными. У больных с NOMID/CINCA могут наблюдаться эозинофилия и коагулопатии [18].

В настоящее время известно более 40 мутаций, ассоциированных с криопиринопатиями, наследуемых аутосомно-доминантным путем [19]. Мутации, проявляющиеся семейной холодовой крапивницей, обычно отличаются от мутаций при синдроме NOMID/CINCA, в то же время мутации, наблюдаемые у больных с синдромом Макла–Уэллса, могут отмечаться и при других криопиринопатиях. По мнению D.L. Kastner (2005), клинические проявления криопиринопатии чаще не зависят от генетических особенностей криопиринина [19].

Приводим клиническое наблюдение больной с синдромом Макла–Уэллса, подтвержденным выявлением новой мутации криопиринина, ранее не описанной в литературе.

Клиническое наблюдение №1. Пациентка, 31 год, по профессии бухгалтер, в течение последних 3 лет не работает. В детстве росла и развивалась в соответствии с возрастом и полом, занималась спортом.

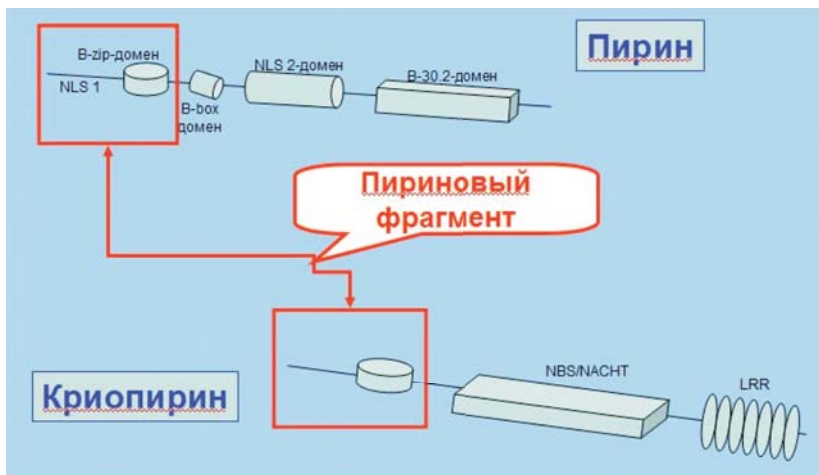


Рис. 1. Вторичные структуры пирина и криопирин.

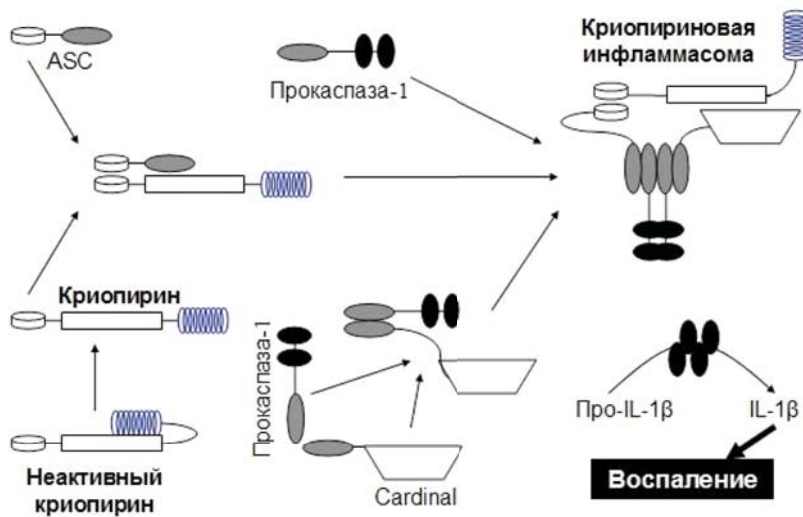


Рис. 2. Каскад образования криопириновой инфламмасы.

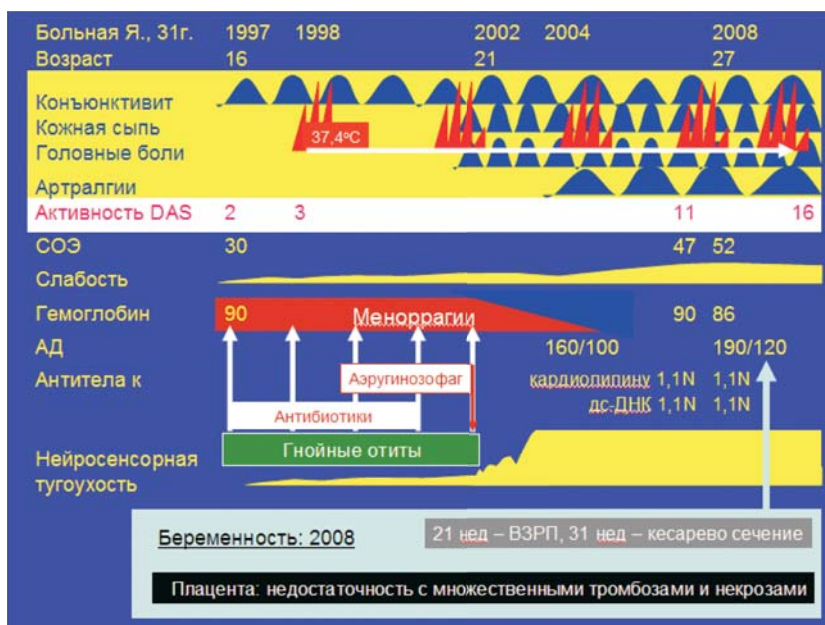


Рис. 3. Клиническое наблюдение №1 (начало).

С раннего возраста (рис. 3) отмечает сухость и покраснение глаз. С 16 лет беспокоят меноррагии, анемия.

Относительная стабилизация менструального цикла наметилась лишь после начала лечения низкодозными эстроген-гестагенными препаратами, которые принимала до 23 лет. Тогда же появилась постоянная слабость, сохранялась анемия, выявлено увеличение СОЭ до 30 мм/ч. С 17 лет беспокоят частые рецидивирующие гнойные отиты, примерно с того же времени – эпизоды субфебрилитета до 37,4 °С, не связанные с обострениями хронического отита. В связи с отитами проводились неоднократные курсы антибактериальной терапии без существенного эффекта. Рецидивы отитов прекратились после лечения аэрогинозофагом, назначенного в связи с выявлением синегнойной палочки в отделяемом из уха. В возрасте 21 года из-за прогрессирующего снижения слуха диагностирована нейросенсорная тугоухость II степени, однако пациентка подозревала снижение слуха и ранее – с подросткового возраста. Приблизительно с 21 года появились эпизоды распространенной уртикарной, но незудящей, сыпи летучего характера, охватывающей верхнюю половину туловища. Высыпания чаще возникали в холодное время года. Примерно в том же возрасте появились головные боли, сопровождающиеся шумом в ушах. В 23 года впервые зафиксировано повышение АД до 160/100 мм рт. ст, получала лечение конкором в минимальной дозировке с положительным эффектом. Приблизительно с этого же времени стали беспокоить боли в правом тазобедренном суставе, выявлены антитела к кардиолипину, двуспиральной ДНК в небольшом титре, антинуклеарные антитела. Подозревали системную красную волчанку с развитием цереброваскулита.

В 2008 г., в возрасте 27 лет, на ранних сроках наступившей беременности отмечено усиление артериальной гипертензии до 190/120, что потребовало усиления антигипертензивной терапии. На 21-й неделе беременности выявлена внутриутробная задержка развития плода. Проводилось лечение фраксипарином. Сохранялась анемия, повышение СОЭ до 52 мм/ч. Антитела к кардиолипину, ДНК и антинуклеарные оставались в пределах нормы. На сроке 31 нед выполнено кесарево сечение, ребенок погиб на 8-е сутки. При гистологи-

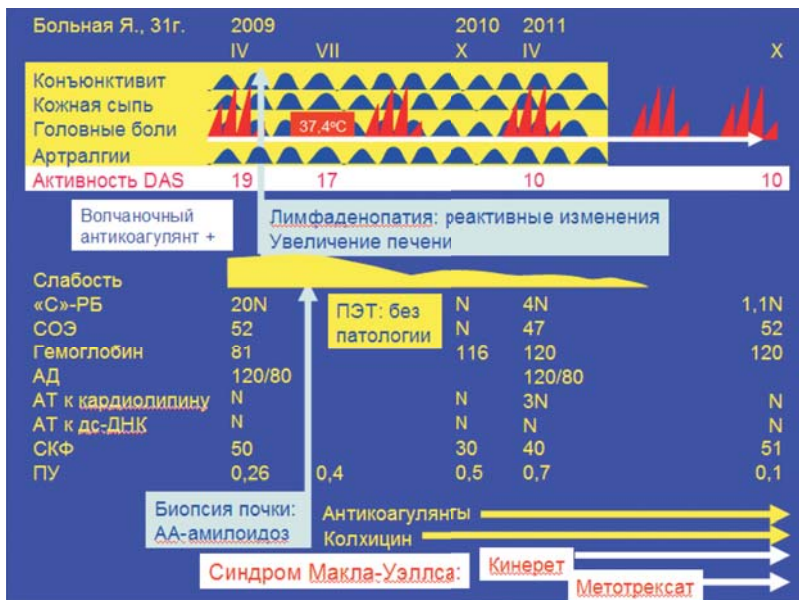


Рис. 4. Клиническое наблюдение №1 (продолжение).

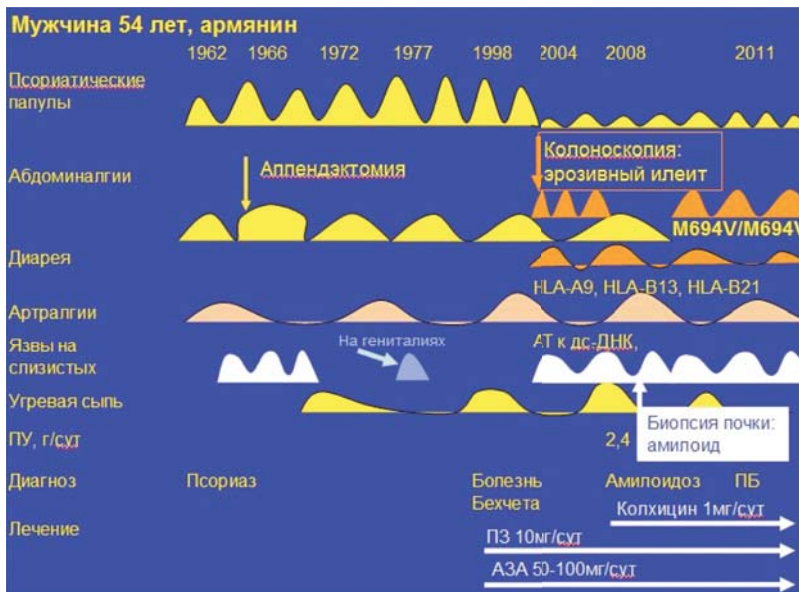


Рис. 5. Клиническое наблюдение №2.



Рис. 6. Факторы патогенеза болезни Бехчета (адаптировано по D.H. Verity и соавт. [34]).

ческом исследовании плаценты – признаки плацентарной недостаточности с множественными тромбозами и единичными некрозами, в связи с чем пациентке было рекомендовано исследование на полиморфизм генов тромбофилии.

Выявлены гомозиготная мутация гена ингибитора активации плазминогена, а также гетерозиготные мутации генов фибриногена, тромбоцитарного рецептора фибриногена, метилентетрагидрофолат-редуктазы, метионин-синтазы редуктазы, метионин-синтазы, антикоагулянты не назначали.

Состояние больной стало ухудшаться через 1 год (рис. 4), в апреле 2009 г., когда появились ощущение тяжести в грудной клетке, одышка, эпизодические перебои в сердце, при осмотре обнаружены генерализованная болезненная лимфаденопатия, гепатомегалия, сохранялось увеличение СОЭ до 52 мм/ч, анемия, выявлено повышение уровня С-реактивного белка до 20 норм, а также незначительная протеинурия. Иммунологические показатели оставались в пределах нормы, однако выявлялся волчаночный антикоагулянт. В биоптате лимфатического узла реактивные изменения. В июле 2009 г. пациентка обследовалась в ГКБ №52 г. Москвы, была проведена пункционная биопсия почки.

Препарат представлен небольшим участком коры, 4 клубочка, интермедиарной зоной и мозговым слоем почки. 2 клубочка полностью загружены склеротическими и амилоидными массами. В остальных двух клубочках амилоид определяется в слабопротянутом мезангии и стенке приносящей артериолы. Амилоидные массы обнаруживаются также в утолщенных, иногда, вплоть до закрытия просвета, стенках мелких сосудов интерстиция и очагово – в интерстициальном пространстве. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии и очаговой атрофии. В интерстиции диффузный склероз с образованием полей. В некоторых из них обнаруживается плотная клеточная инфильтрация. После обработки срезов методом щелочного гуанидина с последующей окраской конго красным и изучением в двойном и поляризованном свете обнаружено, что конгофилия амилоидных масс и их свойство двойного лучепреломления исчезают полностью через 1 мин после инкубации, что характерно для AA-типа амилоида.

Генез амилоидоза оставался неясным, в качестве причины обсуждался паранеопластический синдром или системный васкулит. В марте 2010 г. проведе-

на позитронно-эмиссионная томография, очаги активного воспаления или опухоли не были выявлены. Осенью 2010 г. впервые госпитализирована в клинику им. Е.М.Тареева. При обследовании выявлены нормальные уровни гемоглобина, СОЭ, С-реактивного белка, тромбоцитов, однако функция почек ухудшилась – СКФ составила 30 мл/мин. Выявленные ранее антифосфолипидный синдром и маркеры полигенной тромбофилии позволили обсуждать смешанный генез нефропатии – сочетание амилоидоза почек с тромботической микроангиопатией. В этой связи были назначены терапия низкомолекулярными гепаринами и антиагрегантом плавиксом с эффектом – исчезли головные боли, одышка, тяжесть в грудной клетке, перебои в сердце. Сочетание АА-амилоидоза с лихорадкой, снижением слуха и сыпью по типу крапивницы позволили заподозрить синдром Макла–Уэллса, несмотря на спорадический характер заболевания, без указаний на аутосомно-доминантное наследование. Следует также отметить, что у пациентки отмечались множественные стигмы дисэмбриогенеза – низкий рост, гиперостоз лобных бугров, открытое овальное окно, дополнительная хорда левого желудочка.

Было рекомендовано генетическое исследование, в январе 2011 года подтвердившее диагноз: выявлена миссенс-мутация 3-го экзона гена криопиринина, приведшая к замене фенилаланина на лейцин в 311-м положении аминокислотной последовательности белка.

В апреле 2011 г. повторно госпитализирована в клинику им. Е.М.Тареева. При обследовании вновь выявлено повышение СОЭ, С-реактивного белка, антитела к кардиолипину, тромбоцитоз, а также снижение СКФ до 40 мл/мин и незначительная протеинурия. Назначена терапия колхицином, продолжено лечение низкомолекулярными гепаринами в комбинации с плавиксом, лозартаном. Кроме того, к проводимой терапии было решено добавить блокатор интерлейкина-1 – кинерет, более известный как анакинра. После начала лечения препаратом «Анакинр» впервые за многие годы исчезли проявления конъюнктивита, кожные высыпания и артралгии, значительно уменьшилась слабость. Однако сохранялись эпизодические подъемы температуры тела до 37,3 °С с частотой 1–2 раза в неделю. При очередной госпитализации в клинику в октябре 2011 г. выявлена отчетливая положительная динамика объективных данных – нормализовался уровень СОЭ, С-реактивного белка, тромбоцитов, несколько улучшилась функция почек (СКФ 51 мл/мин). Продолжена терапия колхицином и кинеретом, в связи с улучшением почечной функции доза кинерета увеличена, для профилактики образования антител к биологическому препарату назначен метотрексат в дозе 5 мг в неделю. Антикоагулянтная терапия включала весел-дуэф и плавикс.

Таким образом, у пациентки выявлялись все клинические критерии синдрома Макла–Уэллса – варианта наследственной криопиринопатии (табл. 4).

Заболевание сочеталось с множественными стигмами дисэмбриогенеза, при этом низкий рост и гиперостоз лобных бугров можно рассматривать как косвенные признаки тяжелого течения болезни, так как эти проявления более типичны для наи-

Таблица 4

Критерии синдрома Макла–Уэллса

Крапивница, артралгии и лихорадка, обусловленные общим переохлаждением (непосредственный контакт кожи с холодным объектом не является провокатором), стрессом или физическим напряжением
Нейросенсорная постлингвальная тугоухость
Конъюнктивит
Вторичный АА-амилоидоз

Таблица 5

Клинические проявления синдрома Макла–Уэллса, n=12 (по J.B.Kuemmerle-Deschner и соавт., 2011)

Симптом	Частота, абс. число(%)
Лихорадка	6 (50)
Головная боль	10 (83)
Глазные симптомы	12 (100)
Конъюнктивит	11 (92)
Увеит	2 (17)
Тугоухость	10 (83)
Язвенный стоматит	10 (83)
Абдоминалгия	6 (50)
Нефропатия	9 (75)
Протеинурия	7 (58)
Гематурия	2 (17)
Гиперкреатининемия	1 (8)
Суставно-мышечные проявления	12 (100)
Артралгия	12 (100)
Артрит	8 (67)
Миалгия	6 (50)
Поражение кожи	8 (67)
Эритематозная сыпь	8 (67)
Холодовая сыпь	1 (8)
DAS (среднее±ст. откл.)	12,8±2,2
Амилоидоз	2 (17)

более тяжелого фенотипа криопиринопатии – синдрома NOMID/CINCA.

Подробный анализ клинической картины криопиринопатий на примере 12 больных из 4 немецких семей провели J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт. (табл. 5) [20].

У всех больных отмечалось поражение суставов и глаз, несколько реже выявлялись нейросенсорная тугоухость, головные боли, язвенный стоматит и поражение почек. Нефропатия у 17% больных была обусловлена вторичным АА-амилоидозом, причины гематурии и протеинурии у остальных больных J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт. не обсуждают. Следует отметить, что у нашей пациентки нефропатия, по-видимому, имела смешанный характер – диагноз АА-амилоидоза был подтвержден при морфологическом исследовании почки, но в то же время быстрая нормализация креатинина после назначения лечения, в том числе антикоагулянтами, у больной с доказанной полигенной тром-

Таблица 6

Эффективность анакинры при синдроме Макла–Уэллса (по J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт., 2011)

Симптом	Частота до лечения, абс. (%)	Частота после лечения, абс. (%)
Лихорадка	6 (50)	1 (8)
Головная боль	10 (83)	1 (8)
Глазные симптомы	12 (100)	4 (33)
Конъюнктивит	11 (92)	4 (33)
Язвенный стоматит	10 (83)	1 (8)
Суставно-мышечные проявления:	12 (100)	3 (25)
артралгия	12 (100)	3 (25)
артрит	8 (67)	0 (0)
миалгия	6 (50)	0 (0)
Поражение кожи	8 (67)	2 (17)
Эритематозная сыпь	8 (67)	2 (17)
DAS (среднее±ст. откл.)	12,8±2,2	3,9±3,2
СОЭ, мм/час	32±17	13±8
С-реактивный белок, мг/дл	2,11±1,33	0,44±0,7
SAA, мг/л	36,5±26,1	6,6±5,2

Таблица 7

Индекс активности (DAS) синдрома Макла–Уэллса (по J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт., 2011)

- Оцениваемые параметры:
 - Лихорадка
 - Головная боль
 - Поражение глаз
 - Нарушение слуха
 - Язвенный стоматит
 - Абдоминалгии
 - Поражение почек
 - Костно-мышечное поражение
 - Сыпь

- Шкала:
 - 0 – отсутствие симптома
 - 1 – симптом легкой степени
 - 2 – симптом тяжелой степени

- Оценка:
 - Максимальный балл – 20
 - Низкая активность – менее 10
 - Высокая активность – более 10 баллов

бофилией и антифосфолипидным синдромом указывает на высокую вероятность поражения почек так же и в рамках тромботической микроангиопатии (ТМА). О наличии ТМА свидетельствует невынашивание беременности вследствие тяжелой плацентарной недостаточности с развитием тромбозов и некрозов. Головные боли, типичный по мнению J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт. симптом криопиринопатий, исчезли после назначения антикоагулянтов, эти препараты были эффективны также в отношении одышки, тахикардии и перебоев в сердце, что заметно улучшило самочувствие нашей

больной. Таким образом, можно предполагать, что криопиринопатия у наблюдаемой нами больной, по-видимому, и в других случаях сопровождается ТМА вследствие провоцирующего эффекта хронического персистирующего воспаления в рамках криопиринопатии и/или сочетания с наследственными формами ТМА.

Важнейший критерий криопиринопатий – холодовая неаллергическая крапивница выявлялась лишь у 67% больных, обследованных J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт. Отсутствие этого симптома может существенно затруднять диагностику, так как каждое клиническое проявление криопиринопатий неспецифично и может встречаться при многих хронических воспалительных заболеваниях. В частности, дифференциальный диагноз хронической неаллергической крапивницы предполагает исключение синдрома Стилла и ювенильного хронического артрита – довольно аморфных ревматологических состояний, основанных на клинических критериях. В дальнейшем эти синдромы, по всей видимости, будут распадаться на более частные формы, среди которых могут оказаться и аутовоспалительные. До настоящего времени не найдено принципиального иммунопатологического признака, который мог бы однозначно указать на аутоиммунную природу синдрома Стилла или ювенильного хронического артрита, в связи с чем некоторые исследователи [19] также причисляют синдром Стилла и ювенильный хронический артрит к аутовоспалительным заболеваниям.

Важным признаком криопиринопатий является аутосомно-доминантный тип наследования болезни. Ранее мы опубликовали клиническое наблюдение [15] больного с синдромом Макла–Уэллса, который унаследовал заболевание от родственников по материнской линии (мать, бабушка и дядя по материнской линии) и передал болезнь сыну. Таким образом, заболевание отмечалось в каждом поколении семьи как у женщин, так и мужчин. На аутосомно-доминантный тип наследования криопиринопатий указывают и другие исследователи [21]. Однако у пациентки, представленной в настоящей публикации, заболевание носило спорадический характер, что существенно затрудняло диагностику. В этой связи определяющим объективным диагностическим критерием синдрома Макла–Уэллса у нашей пациентки стало молекулярно-генетическое исследование, выявившее мутацию в гене криопирин – замену фенилаланина на лейцин в 311-м положении (F311L). Несмотря на то, что эта мутация выявлена впервые и ранее не была описана в печати, она затрагивает

домен NBS/NACHT, генетические дефекты в котором чаще всего приводят к криопиринопатии, в том числе синдрому Макла–Уэллса.

Мутации в домене NBS/NACHT, по-видимому, нарушают его ассоциацию с доменом LRR, что приводит к активации криопиринина и образованию инфламماسом (рис. 2). В результате образования этих макромолекулярных комплексов из двух молекул каспаз высвобождаются каталитические домены, под влиянием которых проIL-1 β распадается с образованием активного IL-1 β . Важность этого механизма аутовоспаления при криопиринопатиях подтверждают данные клинических исследований. Н.М.Нoffman и соавт. (2004) показали возможность предотвращения симптомов семейной холодовой крапивницы после лечения антагонистом рецептора к IL-1 анакинрой [22]. Р.Н.Нawkins и соавт. (2004) наблюдали быстрое исчезновение симптомов и эффективное подавление острофазовых реактантов в крови (SAA, С-реактивный белок) при лечении антагонистом рецептора к IL-1 3 больных с синдромом Макла–Уэллса [23, 24]. При синдроме NOMID/CINCA высокая эффективность анакинры была показана у 18 больных, наблюдавшихся N.J.Dailey и соавт. (2004) [25]. Эффективность анакинры, в том числе в отношении белков острой фазы воспаления, включая белок-предшественник АА-амилоида (SAA), показали также J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт. (табл. 6).

Эти исследователи разработали специальный индекс активности криопиринопатий – DAS, оценивающий наличие основных проявлений криопиринопатии с учетом их тяжести (табл. 7).

У представленной нами пациентки индекс DAS в период наибольшей активности криопиринопатии составил практически максимальное значение 19 баллов, в процессе лечения анакинрой этот индекс снизился до уровня низкой активности 10 баллов, впервые за многие годы качество жизни больной существенно улучшилось, нормализация уровней креатинина, С-реактивного белка и интерлейкина-1 в крови создали предпосылки для предотвращения прогрессирования амилоидоза почек.

Криопиринопатии, так же как и средиземноморская лихорадка, являются преимущественно болезнями нейтрофилов. Однако средиземноморская лихорадка более других связана с патологией этой клетки, при реализации приступа средиземноморской лихорадки необходима генерализованная дегрануляция нейтрофила, о чем свидетельствуют исследования, проведенные в 1970–1980-е годы, в том числе в клинике им.Е.М. Тареева (Л.В. Козловская, 1975). По этой причине при средиземноморской ли-

хорадке эффективен колхицин, который блокирует клеточное веретено – главную транспортную систему нейтрофила, в том числе обеспечивающую эффективную дегрануляцию. При криопиринопатиях эффект колхицина практически отсутствует. В то же время, как уже указывалось, имеются публикации наблюдений высокой эффективности анакинры у больных средиземноморской лихорадкой, что, наряду с данными молекулярно-биологических исследований, указывает на значение криопириновой инфламмасы в патогенезе средиземноморской лихорадки.

Данные исследований последних лет показали, что криопириновая инфламмаза является одним из универсальных механизмов воспаления с участием нейтрофилов и имеет более широкое значение, в том числе по-видимому, и в патогенезе подагры, сахарного диабета 2-го типа, пневмокониозов, ХОБЛ, серповидно-клеточной анемии и др. [53].

С другой стороны – следует отметить, что не все аутовоспалительные реакции определяются нейтрофильным воспалением с образованием криопириновой инфламмасы, это становится особенно очевидным при других СПЛ – синдроме TRAPS и гипериммуноглобулинемии D.

TRAPS является доминантно наследуемым заболеванием, обусловленным нарушением структуры растворимой субъединицы (p55) рецептора к ФНО- α . Эта субъединица кодируется геном TNFRSF1A, расположенном на хромосоме 12 (локус 12p13). Синдром TRAPS проявляется приступами лихорадки, более длительными, чем при средиземноморской лихорадке. Боль в животе может имитировать синдром острого живота, так же как и при ПБ. У 3/4 больных обнаруживают разнообразные кожные проявления, атаки болезни могут сопровождаться сухим плевритом, болью в мошонке, артритом, поражением глаз [26]. 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 TRAPS, среди разных этнических групп [19], выявлено свыше 45 мутаций растворимой субъединицы p55 рецептора ФНО- α . Все известные мутации приводят к дефектам в составе внеклеточного субдомена, что обуславливает нарушение вымывания (шеддинга) рецептора с поверхности клетки после соединения с ФНО- α . Задержка комплекса p55-ФНО- α на поверхности клет-

ки через механизм избыточной стимуляции клетки проявляется аутовоспалительным фенотипом [26]. Дальнейшие исследования показали, что не все мутации сопровождаются шеддинг-дефектом.

При гипериммуноглобулинемии D (HIDS) причина атак аутовоспаления пока остается малоизвестной. Исследования, проведенные в 1999 г. сразу двумя коллективами ученых [27, 28], 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. В настоящее время обнаружено свыше 35 мутаций MVK, ассоциированных с HIDS, все они приводят к изменению структуры активного центра и снижению каталитической активности фермента [28–30]. 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 [30].

В патогенезе HIDS нельзя исключить также значение дефицита изопреноидов, которые предположительно связаны с метаболизмом мевалоновой кислоты и механизмами врожденного иммунитета. Так, исследования *in vitro* показали, что усиленная секреция IL-1 лейкоцитами больных с HIDS может быть подавлена добавлением изопреноидов фарнезола и геранил-гераниола [31]. Подробная характеристика TRAPS и гипериммуноглобулинемии D, в том числе вопросы дифференциальной диагностики семейных периодических лихорадок, были обсуждены нами ранее [4].

Независимо от ведущего механизма аутовоспаления при любых аутовоспалительных заболеваниях используются только генетически детерминированные механизмы пассивного иммунитета (нейтрофильное воспаление, активация цитокинового каскада), без выработки избирательных аутоиммунных реакций к определенным антигенам. Спонтанная активация этих механизмов приводит к периодическим воспалительным атакам с поражением кожи, серозных оболочек, суставов, ЖКТ, центральной нервной системы. Представленной

Таблица 8

Моногенные аутовоспалительные заболевания [21]

10. Периодическая болезнь
11. Гипериммуноглобулинемия D
12. TRAPS-синдром
13. Криопиринопатии
14. NLRP-1,-2-ассоциированная аутовоспалительная лихорадка
15. PAPA-синдром (пиогенный артрит, пиодерма гангреноз, акне)
16. Синдром Маджида (периодический мультифокальный остеомиелит, дизэритропоэтическая анемия, нейтрофильный дерматоз)
17. DIRA-синдром (дефицит антагониста рецептора ИЛ-1)
18. Синдром Блау (неэрозивный гранулематоз, полиартрит, гранулематозный увеит, гранулематоз кожи)

концепции соответствуют в основном аутовоспалительные заболевания с моногенным механизмом передачи (табл. 8).

Но к аутовоспалительным заболеваниям можно причислить и заболевания (болезнь Бехчета, ювенильный идиопатический артрит, PFAPA-синдром и др.), развитие которых предполагает также присоединение иных механизмов, в том числе аутоиммунных. Предположительно аутовоспалительные заболевания, создавая персистирующий воспалительный фон, способствуют активации иммунных реакций с возможным развитием классических аутоиммунных заболеваний. Так, у нашей пациентки течение синдрома Макла–Уэллса осложнилось развитием антифосфолипидного синдрома, обнаруживались также небольшие титры антител к ДНК, дающие основание на определенном этапе предполагать СКВ.

Еще более сложную ассоциацию различных механизмов воспаления мы наблюдали у больного с редким сочетанием средиземноморской лихорадки с болезнью Бехчета и псориазом.

Клиническое наблюдение №2 (рис. 5).

Мужчина, 54 лет, армянин, в возрасте 5 лет впервые появились папулезные высыпания на коже туловища и конечностей, волосистой части головы. Типичная триада симптомов – чешуйки, покрывающие папулы, матовое восковидное пятно, возникающее при соскабливании чешуек и капля крови при дальнейшем поскабливании, позволила диагностировать псориаз. Примерно в этот же период появились абдоминалгии, сопровождавшиеся перитонеальной симптоматикой, была проведена аппендэктомия. Тогда же присоединились артралгии многих суставов, преимущественно коленных и голеностопных. Состояние было расценено как «ревматизм», проводилась сезонная бициллинопрофилактика. Со школьного возраста отмечает появление на слизистой оболочке полости рта (на губах, языке, под языком, щеках, небе, миндалинах) болезненных язв размером до 0,5 см в диаметре, возникающих группами по 2–3, ко-

торые рецидивировали 1 раз в месяц и исчезали самостоятельно через 15–20 дней. После проведенного симптоматического лечения стоматита язвы долгое время отсутствовали и начали вновь появляться с 2004 г. В период полового созревания отмечалась распространенная угревая сыпь на коже спины, лица, передней поверхности грудной клетки, поначалу это состояние было расценено как рецидивирующий фурункулез. В дальнейшем сыпь рецидивировала, эффективное применение стероидных мазей и стероидов перорально указывало на псевдоинфекционный характер угревой сыпи и позволило диагностировать псевдофолликулит. В 20 лет однократно отмечал появление язвы на половом члене, которая эпителизовалась через 2 мес. В возрасте 40 лет (1997 г.) появились крупные пигментированные пятна на внутренней поверхности голени, затем сформировались язвы. В 1998 г. госпитализирован в институт ревматологии, где на основании сочетания афтозного стоматита, язвенного поражения половых органов, псевдофолликулита, а также суставного синдрома был установлен диагноз болезни Бехчета.

Болезнь Бехчета носила семейный характер, так как все дети пациента (дочь и 2 сына), его младший брат также страдают от афтозного стоматита и генитальных изъязвлений.

При типировании HLA I класса выявлены A9, B13, 21. Характерный для болезни Бехчета антиген HLA-B51 не был выявлен, с чем связывали отсутствие глазных симптомов и относительно благоприятное течение болезни. Среди иммунных нарушений выявлялись антитела к двуспиральной ДНК в низком титре. Начата терапия преднизолоном 10 мг/с, азатиоприном в начальной дозе 50 мг/с с последующим повышением до 100 мг/с. После этого улучшилось общее состояние, уменьшились псориатические элементы, однако сохранялись некротические изменения кожи голени. С 1999 г. отмечает появление диареи со слизью и эпизодические боли в животе. При колоноскопии выявлена картина эрозивного илеита (2 изъязвления по 0,3 см). Появление эрозий связывали с естественным течением болезни Бехчета, однако не исключали также ulcerогенный эффект комбинированной терапии стероидами и азатиоприном, последний был отменен. При колоноскопии в мае 2005 г. язвенных поражений не обнаружено. В сентябре 2008 г. – протеинурия 2,4 г/сут, при биопсии подкожно-жировой клетчатки выявлен амилоид, диагностирован вторичный AA-амилоидоз, расцененный как осложнение течения болезни Бехчета и псориаза. Назначен колхицин в дозе 1 мг/сут, который больной не принимал. Возобновил прием препарата только в марте 2010 г., когда усилились абдоминальные и диспепсические явления, главным образом, метеоризм. Препарат оказал неполный эффект. Сохранялись постоянные малоинтенсивные абдоминальные, возникающие при переиздании жирной и пряной пищи, метеоризм. Однако исчезло периодическое усиление болей в животе, которое ранее вынуждало пациента переходить к постельному режиму в течение 2–3 дней. Сопровождались ли эти боли лихорадкой и симптомами раздражения брюшины судить сложно, так как пациент не проводил термометрию тела, врача не вызывал, однако проведенная аппендэктомия в детстве позволяет предполагать возможную связь абдоминального синдрома с периодическим асептическим перитонитом, возможно обусловившим в то

время ложную диагностику аппендицита. Эти особенности абдоминального синдрома, а также наличие у младшего брата клинических критериев ПБ позволили предположить у пациента сочетание болезни Бехчета с ПБ. При госпитализации в клинику им. Е.М. Тареева в апреле 2011 г. диагноз ПБ был подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании, в гене ПБ выявлено гомозиготное носительство патологической мутации M694V.

Таким образом, у данного пациента наблюдалось необычное сочетание нескольких хронических воспалительных заболеваний, во многом сходных по своим клиническим проявлениям – ПБ, болезни Бехчета и псориаза. Все три заболевания характеризуются системным воспалением, в том числе с поражением суставов, кожи. Хорошо известны также семейные случаи не только ПБ, но и болезни Бехчета и псориаза. Очевидно аутосомно-доминантное (в каждом поколении без связи с полом) наследование болезни Бехчета в семье, отягощена наследственность и по ПБ (у младшего брата). Наследственный характер болезни Бехчета подтверждается также ранним началом болезни в дошкольном возрасте у всех членов семьи. Важнейшим клиническим проявлением болезни Бехчета и ПБ был абдоминальный синдром, затруднявший дифференциальный диагноз ПБ. Следует также отметить, что обнаружение эрозивного илеита сделало практически невозможным надежно дифференцировать болезнь Бехчета и болезнь Крона. Известно, что при болезни Крона, кроме типичной локализации поражения в подвздошной кишке (эрозивно-язвенный илеит), часто возникает афтозный стоматит. При гистологическом исследовании не всегда удается обнаружить специфичный маркер болезни Крона – гранулемы, что существенно затрудняет диагностику этого заболевания. В то же время, диагноз болезни Бехчета, согласно общепринятым клиническим критериям (табл. 9), сомнений не вызывает – рецидивирующий афтозный стоматит сочетался у больного с рецидивирующими генитальными язвами и псевдофолликулитом.

Таблица 9

Критерии болезни Бехчета (no International Study Group for Behçet's Disease, 1990 [32])

- Рецидивирующие язвы ротовой полости (малые афты, большие афты, герпетические изъязвления не менее 3 раз в году)
- в комбинации с 2 другими критериями
 - Рецидивирующие генитальные язвы (афты или рубцы)
 - Поражение глаз (передний или задний увеит, клетки в стекловидном теле, васкулит сетчатки)
 - Поражение кожи (узловатая эритема, псевдофолликулит, папулопустулезная сыпь или угреподобная сыпь)
 - Положительный тест патергии (оцененный через 24–48 ч)

Следует отметить, что среди клинических критериев отсутствуют объективные лабораторные маркеры болезни Бехчета, что является одним из косвенных указаний в пользу аутовоспалительного ее генеза. Веским аргументом в пользу аутовоспалительного механизма является также семейный характер заболевания у нашего пациента. Сочетание болезни Бехчета и периодической болезни не только у пациента, но и его брата, косвенно указывает на наличие патогенетических взаимосвязей между этими двумя заболеваниями. Возможность их сочетания засвидетельствована в литературе [33, 34]. Не вызывает сомнений, что развитие болезни Бехчета является результатом сложения различных патогенетических механизмов – своеобразным патологическим «пазлом» (рис. 6 [35]).

Изначально предполагалось ведущее значение инфекции в патогенезе болезни Бехчета. В последующем было показано, что инфекция действительно может являться одной из антигенных детерминант в развитии болезни. Так, у нашего пациента очаги угревой сыпи сопровождалась гнойными выделениями, однако антибиотики и местные антисептики давали только частичный эффект, наиболее эффективным средством лечения угрей оказался преднизолон, что подтверждает вторичную роль инфекции. Развитие болезни Бехчета связывают также с наличием предрасположенности по антигенам главного комплекса гистосовместимости, создающей основу для реализации аутоиммунных реакций в условиях существующего аутовоспаления. Так, по мнению большинства исследователей, совпадение эндемичных очагов распространенности ПБ и болезни Бехчета в Малой Азии неслучайно [36–39], ПБ создает персистирующую воспалительную среду для развития аутоиммунных реакций. Таким же образом можно пытаться объяснить развитие псориаза или, хотя и менее вероятно, болезни Крона у нашего пациента. По-видимому, представляется оправданным на настоящем этапе знаний сделать более общий предварительный вывод о триггерной роли аутовоспалительных заболеваний в развитии аутоиммунных патологических состояний.

Как ПБ, так и псориаз могли стать причиной АА-амилоидоза у больного, связь между болезнью Бехчета и амилоидозом мало известна, однако в эндемичных зонах осложнение болезни Бехчета вторичным АА-амилоидозом не является абсолютной редкостью. АА-амилоидоз является частым осложнением СПЛ, его выявляют у 20–40% больных с ПБ, у 25% больных с синдромом Макла–Уэллса и 20% больных с TRAPS [26]. При HIDS амилоидоз

развивается крайне редко, в литературе имеются лишь единичные наблюдения АА-амилоидоза при этом заболевании [40, 41], весной 2011 г. на заседании Московского городского общества нефрологов коллектив врачей нефрологического отделения ГКБ им.И.П.Боткина под руководством Е.В.Захаровой представил еще одно наблюдение HIDS, осложненной вторичным АА-амилоидозом.

Риск развития вторичного АА-амилоидоза связывают с гиперпродукцией в условиях хронического воспаления амилоидогенных изотипов белка острой фазы воспаления SAA. Наиболее амилоидогенными считают изотипы SAA1.1 и, в меньшей степени, SAA1.3 [40–50]. Для реализации амилоидогенных свойств белка-предшественника большое значение имеет его концентрация в сыворотке крови. Содержание SAA в плазме крови больных с хроническими аутовоспалительными заболеваниями (периодическая болезнь и др.) может увеличиваться в 1000 раз и более [51]. По мнению Gilmore и соавт. с плохими показателями выживаемости больных с АА-амилоидозом ассоциируется сывороточная концентрация SAA 10 мг/л и более, по данным других исследователей – 50 мг/л [52].

Мы исследовали сывороточный уровень SAA у 16 больных с АА-амилоидозом, осложнившим течение ПБ разной степени активности. Для оценки активности ПБ использовали критерии Tel-Hashomer. Статистически достоверные различия в сроках наступления нефротического синдрома были получены при пороговой концентрации SAA 80 мг/л. Так, нефротический синдром развивался в течение 5 лет у 72,98% больных с уровнем SAA выше 80 мг/л и у 40,02% больных с более низким содержанием SAA в крови. Число больных с развившейся ХПН в исследуемых группах было небольшим, что не позволило получить репрезентативные данные по срокам формирования почечной недостаточности.

На основании данных литературы и собственных данных, можно заключить, что сывороточная концентрация SAA является более чувствительным маркером активности воспалительного заболевания по сравнению с другими общепринятыми клиническими маркерами активности и одновременно может рассматриваться как информативный показатель риска прогрессирования АА-амилоидоза.

Мы изучали факторы риска АА-амилоидоза у 70 больных с ПБ и не обнаружили связь между риском АА-амилоидоза и генетическими особенностями ПБ, в частности, носительством мутации M694V ($\chi^2=5,746319$, $p>0,05$, $r_s=0,2709274$, $p=0,02$).

Единственным параметром, ассоциированным с повышенной частотой амилоидоза, оказалось наличие суставного синдрома ($\chi^2=4,90$, $p=0,0268$). Причем больные с амилоидозом существенно преобладали среди больных с неструктивными, острыми экссудативными формами артрита. Это, по-видимому, обусловлено выраженностью экссудативной реакции синовиальной оболочки, способной в условиях активного воспаления к самостоятельной массивной продукции SAA, предшественника AA-амилоида.

Таким образом, новое понятие аутовоспалительные заболевания в течение последних 10 лет получило надежное молекулярно-биологическое обоснование. Важность проблемы определяется в первую очередь тем, что при своевременной диагностике возможно контролирование течения болезни, в частности, с помощью биологических препаратов, спектр которых, несомненно, будет расширяться. С другой стороны – эффективное торможение воспаления является необходимым условием предупреждения развития и прогрессирования такого прогностически неблагоприятного осложнения, как AA-амилоидоз.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Int Med* 1945; 23: 1
2. Виноградова ОМ, Периодическая болезнь. «Медицина», М., 1973
3. Lidar, M. & Livneh, A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med* 2007; 65: 318–324
4. Рамеев ВВ, Симонян АХ, Саркисова ИА, Рамеева АС, Козловская ЛВ. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные заболевания. *Клиницист* 2008; (2): 6–15
5. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cel* 1997; 90: 797
6. 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: 318–321
7. Centola M, Aksentijevich I, Kastner DL. The hereditary periodic fever syndromes: molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. *Hum Mol Genet* 1998; 7(10): 1581–1588
8. Bertin J, DiStefano PS. The PYRIN domain: a novel motif found in apoptosis and inflammation proteins. *Cell Death Differ* 2000; 7: 1273–1274
9. 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: R118–120
10. 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: 85–87
11. Staub E, Dahl E, Rosenthal A. The DAPIN family: a novel domain links apoptotic and interferon response proteins. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 83–85
12. 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 production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(26): 9982–9987
13. Chae JJ, Komarow HD, 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
14. Muckle, T. J. Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Quart J Med* 1962; 31: 235–248
15. Козловская ЛВ, Рамеев ВВ, Янушкевич ТН и др. AA-амилоидоз при синдроме Макла-Уэллса. *Тер арх* 2002; (6): 62–72
16. 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: 301–305
17. 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: 3340–3348
18. Feldmann J, Prieur AM, 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
19. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 74–81
20. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, Wittkowski H, Bialdowski A, Tzaribachev N, Lohse P, Koitchev A, Deuter Ch, Foell D, Benseler SM. Efficacy of Anakinra therapy in Pediatric and Adult Patients with the autoinflammatory Muckle-Wells Syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 2011; 63, 3: 840–849
21. Cantarini L, Rigante D, Brizi MG et al. Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases. *Annals of Medicine* 2011, Early Online, 1–10
22. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004; 364: 1779–1785
23. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1 receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 2583–2584
24. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 607–612
25. Dailey NJ, Aksentijevich I, Chae JJ et al. Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in the treatment of neonatal onset multisystem inflammatory disease [abstract]. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 440
26. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 410–415
27. Drenth JP, 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: 178–181
28. 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: 175–177
29. Cuisset L, Drenth JP, Simon A et al. Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 260–266
30. Houten SM, Koster J, Romeijn GJ 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: 253–259
31. Houten SM, Frenkel J, Rijkers GT 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: 3115–3124
32. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078–1080
33. Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behcet's disease and associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(Suppl 30): S35–37
34. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh

- A. Behcet's disease in familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:286–295
35. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behcet's disease: from Hippocrates to the third Millennium. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:1175–1183
36. Dilşen N, Koniçe M, Aral O et al Behcet's disease associated with amyloidosis in Turkey and in the world. *Ann Rheum Dis* 1988;47:157–163
37. Melikoglu M, Altiparmak MR, Fresko I et al. A reappraisal of amyloidosis in Behcet's syndrome. *Rheumatology* 2001;40:212–215
38. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiadcs-Bhcct's disease. *Ann Med Interne* 1999;150:488–498
39. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and Clinical Characteristics of Behcet's Disease in the US: A Population-Based Study. *Arthritis Rheum* 2009; 61(5): 600–604
40. 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; 50:2966–2969
41. Lachmann HJ, Goodman HJ, Andrews PA, Gallagher H, Marsh J, Breuer S, Rowczenio DM, Bybee A, Hawkins PN. AA amyloidosis complicating hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome: a report of two cases. *Arthritis Rheum* 2006; 54(6):2010–2014
42. Moriguchi M, Terai C, Koseki Y, Uesato M, Nakajima A, Inada S, Nishinarite M, Uchida S, Nakajima A, Kim SY, Chen CL, Kamatani N. Influence of genotypes at SAA1 and SAA2 loci on the development and the length of latent period of secondary AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. *Hum Genet* 1999; 105: 360–366
43. Moriguchi M, Terai C, Kaneko H, Koseki Y, Kajiyaama H, Uesato M, Inada S, Kamatani N. A novel single-nucleotide polymorphism at the 5'-linking region of SAA1 associated with risk or type AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1266–1272
44. Yamada T, Okuda Y, Takasugi K, Wang L, Marks D, M.D. Benson and B.Kluve-Beckerman. An allele of serum amyloid A1 associated with amyloidosis in both Japanese and Caucasians. *Amyloid: J Protein Folding Disord* 2003; 10: 7–11
45. Booth DR, Booth SE, Gillmore JD, Hawkins PN, Pepys MB. SAA1 alleles as risk factors in reactive systemic amyloidosis. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 1998; 5: 262–265
46. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Genevieve D, Mndjoyan E, Papazian M, Sarkisian A, Babloyan A, Boissier B, Duguesnoy P, Kouyoumdjian J-C, Girodon-Boulant E, Grateau G, Sarkisian T, Amselem S. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1136–1143
47. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, Loiselet J, Megarbane A. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004; 5: 4
48. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1149–1155
49. Bakkaloglu A, Duzova A, Ozen S, Balci B, Besbas N, Topaloglu R, Ozaltin F, Yilmaz E. Influence of serum amyloid A (SAA1) and SAA2 gene polymorphisms on renal amyloidosis, and on SAA/C-reactive protein values in patients with familial Mediterranean fever in the Turkish population. *J Rheumatol* 2004; 31: 1139–1142
50. Akar N, Hasipek M, Akar E, Ekim M, Yalcinkaya F, Cakar N. Serum amyloid A1 and tumor necrosis factor- α alleles in Turkish familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Amyloid: J Protein Folding Disord* 2003; 10: 12–16
51. *Amyloid Proteins. The Beta Sheet Conformation and Disease.* Edit. J.D.Sipe, 2005 WILEY-VCH
52. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358: 24–29
53. Henderson C, Goldbach-Mansky R. Monogenic auto-inflammatory diseases: new insights into clinical aspects and pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22(5): 567–578

Поступила в редакцию 14.01.2012 г.

Принята в печать 04.04.2012 г.