

ИНТЕРЛЕЙКИН 1 КАК МЕДИАТОР ВОСПАЛЕНИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

Контакты: Анна Евгеньевна Ильина anilyina@yandex.ru

Contact: Anna Evgenyevna Ilyina anilyina@yandex.ru

Интерлейкин 1 (ИЛ 1) впервые был описан в 40-х годах XX в. как вызывающий лихорадку фактор, высвобождаемый активированными лейкоцитами. В то время он назывался «пирексин» или «эндогенный пироген» [1]. Как правило, клетки организма не способны к спонтанному синтезу ИЛ 1, а отвечают его продукцией на инфекцию, действие микробных токсинов, воспалительных агентов, других цитокинов, активированных компонентов комплемента или системы свертывания крови [2, 3].

ИЛ 1 представляет собой систему из трех молекул: ИЛ 1 α , ИЛ 1 β , ИЛ 1Ra (рецепторный антагонист ИЛ 1) и двух рецепторов: ИЛ 1RI и ИЛ 1RII. ИЛ 1 α и ИЛ 1 β кодируются разными (хотя и тесно сцепленными) генами. Гены, кодирующие ИЛ 1 α и ИЛ 1 β , расположены на 2-й хромосоме [4, 5]. Гомология их белковой структуры составляет лишь 26%. Несмотря на незначительную гомологию, ИЛ 1 α и ИЛ 1 β конкурируют за один и тот же рецептор. Структура обоих ИЛ включает 12–14 β -складок, образующих бочкообразный или цилиндрический белок [6, 7]. Оба цитокина в основном продуцируются стимулированными моноцитами и макрофагами и, в меньшей степени, некоторыми другими типами клеток, включая нейтрофилы, кератиноциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, лимфоциты, гладкомышечные клетки и фибробласты [8]. ИЛ 1 α и ИЛ 1 β синтезируются в виде пептидных предшественников с молекулярной массой 31 кДа (проИЛ 1 α и проИЛ 1 β), из которых в дальнейшем образуются зрелые формы с массой 17 кДа (мИЛ 1 α и мИЛ 1 β); имеют различные клеточные локализации и механизмы созревания и секреции (рис. 1).

ПроИЛ 1 α встроены в мембраны некоторых типов клеток и участвуют в межклеточных взаимодействиях [9]. Он может быть расщеплен цистеин протеазой калпаином с образованием мИЛ 1 α [10]. ИЛ 1 α в норме редко определяется в крови и других человеческих жидкостях. Повышение его концентрации происходит при тяжелых заболеваниях; например, он может высвобождаться из гибнущих клеток. ПроИЛ 1 α может обладать внутриклеточной активностью без связывания с рецепторами клеточной поверхности.

ПроИЛ 1 β биологически неактивен и должен быть преобразован в активную форму мИЛ 1 β с молекулярной массой 17 кДа [11, 12]. ИЛ 1 β высвобождается из клеток с участием каспазы 1 [13]. Активация каспазы 1 регулируется мультимерным цитозольным белковым комплексом, называемым «инфламмосома». Этот комплекс содержит каспазу 1, адаптерный белок PYCARD (PYRIN-caspase recruitment domain; также известный как Apoptosis-associated Speck-like protein containing CARD, ASC) и сенсорный белок, принадлежащий к семейству NOD-подобных рецепторов (NOD-like receptor, NLR) [14]. Активация каспазы 1 посредством NALP3 (NACHT-LRR-PYD-containing

protein-3) инфламмосомы может быть вызвана стимулирующей микробными молекулами, микрокристаллами, такими как кремний, асбест, моноурат натрия и пирофосфат кальция, и опосредована изменениями в цитоплазматической ионной среде и в окислительно-восстановительном состоянии [15, 16]. Показано, что активация NALP3 инфламмосомы играет важную роль в защите организма против вирусов гриппа [17, 18] и в индукции противоопухолевого иммунитета, особенно в случае гибели опухолевых клеток вследствие химиотерапии [19]. Для высвобождения ИЛ 1 β из макрофагов необходимы два сигнала: во-первых, активация Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR), приводящая к транскрипции и трансляции проИЛ 1 β , а во-вторых, NLR-индуцированные процессинг и высвобождение ИЛ 1 β через каспаза 1-зависимый механизм [20]. Однако изолированные первичные человеческие моноциты высвобождают мИЛ 1 β после однократной стимуляции TLR4- или TLR2-лигандами. Это позволяет предположить, что секреция ИЛ 1 β по-разному регулируется в моноцитах и макрофагах [21]. Расщепление ИЛ 1 α не опосредовано каспазой 1, однако его секреция регулируется активностью каспазы 1 [22]. ПроИЛ 1 β также может быть расщеплен во внеклеточной среде различными воспалительными протеазами для получения активного ИЛ 1 β [23]. Тормозящее влияние на высвобождение ИЛ 1 β макрофагами и нейтрофилами оказывает активация ядерного фактора κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) [24]. NF- κ B ингибирует каспаза 1-зависимый процессинг ИЛ 1 β в макрофагах путем повышения экспрессии антиапоптотических генов, тогда как в нейтрофилах секреция ИЛ 1 β не зависит от каспазы 1, а зависит от сериновых протеаз, чья активность подавляется NF- κ B-индуцированными генными продуктами [24]. Сериновые протеазы нейтрофилов, такие как химаза, как было показано, играют важную роль в каспаза 1-независимом процессинге проИЛ 1 β в моделях суставного воспаления и кристалл-индуцированного перитонита [25, 26]. Интересно, что адаптивная иммунная система может подавлять функцию NALP3 инфламмосомы и секрецию ИЛ 1 β макрофагами путем сигналов по типу отрицательной обратной связи, поступающих от членов семейства фактора некроза опухоли (ФНО), например CD40-лиганда, экспрессированного на Т-клетках-эффекторах и клетках памяти, имеющих на поверхности CD4+ [27].

Биологическая активность ИЛ 1 α и ИЛ 1 β осуществляется путем связывания с ИЛ 1 рецептором I типа (ИЛ 1RI) [28]. Этот рецептор экспрессируется на многих клетках: Т-лимфоцитах, тимоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках, гепатоцитах и др. ИЛ 1RI содержит три внеклеточных иммуноглобулиновых домена и один внут-

рикеточный, которые имеют некоторое сходство с другими членами ИЛ 1R и TLR-семейств, известных как Toll-подобные/ИЛ 1R (TIR) домены [29, 30]. Связывание ИЛ 1 α или ИЛ 1 β с внеклеточной частью ИЛ 1RI индуцирует прикрепление второй цепи рецептора, называемой ИЛ 1R-добавочным белком (interleukin 1 receptor accessory protein, ИЛ 1RAcP) [30]. Тройной комплекс ИЛ 1–ИЛ 1RI–ИЛ 1RAcP привлекает некоторое количество внутриклеточных адаптерных молекул, таких как миелоидный фактор дифференциации 88 (myeloid differentiation primary response gene 88, MYD 88), ИЛ 1R-ассоциированные киназы (IL 1R associated kinase, IRAK) и ФНО рецептор-ассоциированный фактор 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF 6) для активации передачи сигналов через NF- κ B, а также через p38, C-Jun N-терминальную киназу (c-Jun N-terminal kinase, JNK), внеклеточную регулирующую киназу (extracellular-signal-regulated kinase, ERK) и митоген-активированную протеинкиназу (mitogen-activated protein kinase, MAPK) [29].

ИЛ 1 является провоспалительным цитокином, стимулирующим локальный и системный иммунный ответ. Биологические свойства ИЛ 1 α и ИЛ 1 β очень сходны. ИЛ 1 α активирует преимущественно Т-лимфоциты, обладает аутокринным и паракринным действием, в то время как ИЛ 1 β – многофункциональный цитокин с широким спектром действия – играет ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета, один из первых включается в ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов [2, 31]. ИЛ 1 β инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов (ИЛ 2, 3, 6, ФНА α), молекул адгезии (Е-селектинов), прокоагулянтов, простагландинов. ИЛ 1 β повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность. ИЛ 1 участвует в регуляции температуры тела, а его повышенная продукция приводит к развитию лихорадки. Повышение уровня ИЛ 1 наблюдается при различных воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, включая септический шок, воспалительное поражение кишечника, ревматоидный артрит, сахарный диабет (СL) 1-го типа и т. д. Эндотелиальные клетки сосудов человека под влиянием ИЛ 1 α и ИЛ 1 β секретируют полипептиды, подобные тромбоцитарному фактору роста. Эти полипептиды могут стимулировать клеточную миграцию и пролиферацию и вызывать освобождение сосудистых медиаторов воспаления, что при значительном увеличении уровня указанных цитокинов может привести к диссеминированной внутрисосудистой коагуляции.

ИЛ 1 стимулирует синтез некоторых металлопротеиназ, которые вызывают разрушение соединительной ткани, и ингибирует продукцию протеогликанов и коллагена II типа, тем самым оказывая негативное влияние на суставной хрящ. Кроме того, ИЛ 1 оказывает прямое и косвенное

стимулирующее воздействие на процесс созревания остеокластов и, следовательно, участвует в развитии костных эрозий при артрите [32]. Системные эффекты ИЛ 1 включают гипотензию, лихорадку, нейтрофилез, тромбоцитоз и продукцию острофазовых белков. Некоторые из этих эффектов являются косвенными, опосредованными индукцией других цитокинов и медиаторов воспаления [33]. ИЛ 1 также участвует в регуляции адаптивного иммунного ответа, вызывая дифференциацию Т-хелперов 17 и продукцию ИЛ 17 [34, 35].

Существует нескольких естественных ингибиторов ИЛ 1, к которым относятся ИЛ 1R антагонист (ИЛ 1Ra), ИЛ 1R типа II (ИЛ 1RII), SIGIRR (single Ig IL 1R related molecule, также известный как Toll/IL 1R 8, TIR 8). Они необходимы для предотвращения развития чрезмерной воспалительной реакции, вызванной ИЛ 1.

ИЛ 1Ra является мономерным гликозилированным белком с молекулярной массой 25 кДа, который продуцируется моноцитами и другими клетками. Он связывается с рецепторами ИЛ 1 с той же аффинностью, что ИЛ 1, но не вызывает дальнейшего проведения внутриклеточного сигнала [36, 37]. Таким образом, ИЛ 1Ra выступает в качестве ингибитора и, по-видимому, является важным физиологическим регулятором экспрессии ИЛ 1. ИЛ 1Ra продуцируется в виде четырех различных изоформ. Одна изоформа секретируется (secretory, sИЛ 1Ra), в то время как три другие остаются внутри клетки (intracellular, iИЛ 1Ra1, iИЛ 1Ra2 и iИЛ 1Ra3). Эти внутриклеточные изоформы могут высвобождаться, к примеру, из гибнущих клеток и связываться с ИЛ 1RI [20]. Роль ИЛ 1Ra в регулировании эффектов ИЛ 1 была четко продемонстрирована у мышей, лишенных ИЛ 1Ra, у которых наблюдалась чрезмерная воспалительная реакция и развивались спонтанное воспаление суставов и васкулит. Возникновение аутовоспалительных проявлений у детей с недостаточностью ИЛ 1Ra также подтверждает ключевую регулируемую роль этого антагониста [38].

Рецепторы ИЛ 1 I типа (ИЛ 1RI) экспрессируются на многих клетках, включая Т-лимфоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, гепатоциты и др. Тип II рецепторов (ИЛ 1RII) характерен для В-лимфоцитов, макрофагов

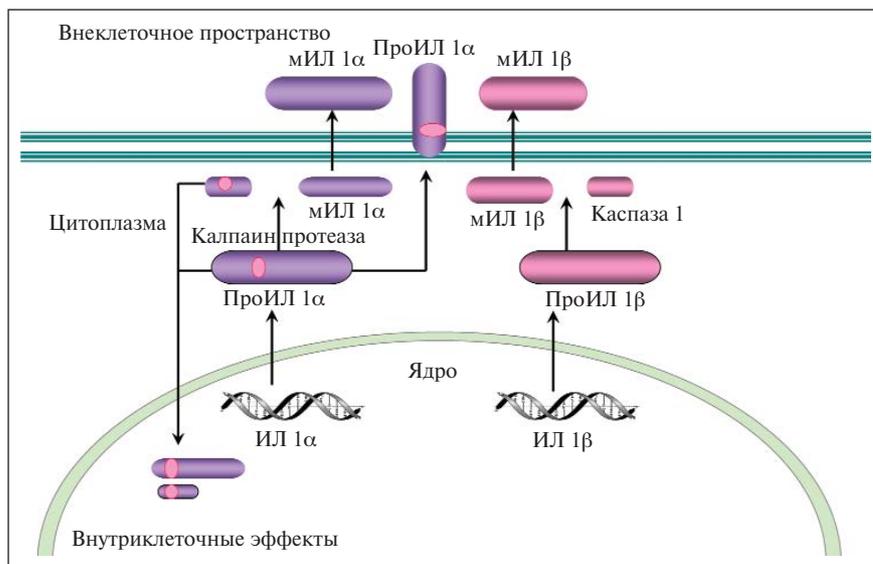


Рис. 1. Синтез и клеточная локализация ИЛ 1

и моноцитов. Эти два рецептора имеют различные характеристики связывания с ИЛ 1 α и ИЛ 1 β . Обычно ИЛ 1 α лучше связывается с RI, а ИЛ 1 β – с RII. В сыворотке были выявлены растворимые формы обоих рецепторов. ИЛ 1RII обладает коротким цитоплазматическим «хвостом», состоящим из 29 аминокислот, который не содержит TIR-домен [39]. После связывания с ИЛ 1 ИЛ 1RI участвует во внутриклеточных процессах, в то время как ИЛ 1RII функционирует только в качестве «ловушки» ИЛ 1 [40]. Встроенный в клеточную мембрану ИЛ 1RII может оказывать доминирующее негативное влияние на передачу сигналов, формируя неактивный комплекс с ИЛ 1 и ИЛ 1RAcP. Растворимая форма ИЛ 1RII (sИЛ 1RII) легко высвобождается из клеток, где может связывать ИЛ 1. Комплекс ИЛ 1 β с sИЛ 1RII является практически необратимым из-за длительной скорости диссоциации (2 ч). Таким образом, и связанный с мембраной, и растворимый ИЛ 1RII функционируют как естественные ингибиторы ИЛ 1 β [40] (рис. 2).

К числу факторов, контролирующих активность ИЛ 1, относится также другой вариант ИЛ 1RAcP – ИЛ 1RAcPb, который может формировать комплекс с ИЛ 1RI и ИЛ 1, но не приводит к мобилизации MyD 88 и IRAKs [41]. Сообщается, что ИЛ 1RAcPb экспрессируется только в центральной нервной системе и модулирует активность ИЛ 1 в головном мозге.

SIGIRR является орфановым рецептором, принадлежащим семейству ИЛ 1R, обладающим специфическими свойствами: содержит уникальный внеклеточный домен иммуноглобулина, имеет дополнительный 100-аминокислотный С-терминальный остаток в TIR-доме и лишен четко идентифицируемых лигандов. Важным свойством SIGIRR является то, что его TIR-домен ингибирует активацию NF- κ B. Обнаружено, что SIGIRR-дефицитные мыши более склонны к липополисахарид-индуцированной летальности и у них проявляются более тяжелые формы экспериментального колита, чем у диких мышей. SIGIRR-недостаточность у мышей C57BL/6lpr/lpr также ассоциирована с повышением лимфопролиферации, увеличением лимфатических узлов и селезенки и усиленной продукцией аутоантител вследствие активации дендритных клеток и В-клеток в ответ на РНК и ДНК иммунные комплексы и другие TLR-лиганды [42].

В связи с тем что ИЛ 1 играет важную роль в патогенезе многих заболеваний, за последние 15 лет разработано несколько лекарственных средств, ингибирующих ИЛ 1 [43]. Часть из них использовались только в экспериментальных моделях заболеваний, другие проходили испытания в клинических исследованиях, и лишь немногие в на-

стоящее время доступны для практического применения. Клинические исследования ингибиторов ИЛ 1 вначале проводились у пациентов с ревматоидным артритом (РА), однако результаты оказались отрицательными или весьма скромными [44–51]. Характеристики различных ингибиторов ИЛ 1 и показания к их применению приведены в таблице. В настоящее время зарегистрированы и используются на практике три препарата: анакинра, рилонацепт и канакинумаб.

Анакинра (Kineret[®], компания Amgen) – рекомбинантная, негликозилированная форма человеческого рецепторного антагониста ИЛ 1 (ИЛ 1Ra; идентична эндогенной форме, за исключением одного N-терминального метионина), в виде подкожных инъекций одобрена FDA и EMEA для лечения РА. С целью оценки клинической эффективности и безопасности анакинры у пациентов с РА проводился метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). В анализ было включено 5 РКИ, в которых участвовало 2876 пациентов, из них 781 были рандомизированы в группу плацебо и 2065 получали анакинру. После 24 нед лечения 20% улучшения по критерию ACR в группе анакинры достигли 38% пациентов, а в группе плацебо – 23%. Наблюдалось улучшение и по другим показателям, в том числе по критериям ACR 50 (18% против 7%), ACR 70 (7% против 2%), опроснику HAQ (Health Assessment Questionnaire), выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), рентгенологической оценке по методу Ларсена. По профилю безопасности различия между группой анакинры и плацебо оказались статистически не значимыми. Инъекционные местные реакции значительно чаще наблюдались у пациентов, получавших анакинру, по сравнению с группой плацебо: 1235 (71%) из 1729 против 204 (28%) из 729 [52]. Сравнительный анализ эффективности анакинры и ингибиторов ФНО показал, что анакинра менее эффективна, чем этанерцепт: отношение шансов (ОШ) 0,34; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,14–0,81 – и адалимумаб: ОШ 0,45; 95% ДИ 0,21–0,99 [53, 54]. Таким образом, анакинра при РА обычно не используется в качестве терапии первой линии, но может применяться для лечения группы пациентов, у которых наблюдается неэффективность ингибиторов ФНО [53–57]. Является ли относительно низкая эффективность анакинры в лечении РА следствием того, что ИЛ 1 играет меньшую роль в патогенезе РА, чем ФНО, либо недостаточный эффект анакинры обусловлен коротким периодом полураспада (от 4 до 6 ч), не позволяющим нейтрализовать ИЛ 1 в полном объеме, – остается не ясным [58]. Помимо РА, анакинра исследовалась при других ревматических заболеваниях, таких как анкилозирующий спондилоартрит,

псориатический артрит, системная красная волчанка и остеоартроз, и результат также оказался неудовлетворительным [43]. В то же время анакинра продемонстрировала хороший эффект в лечении подагры и других аутовоспалительных заболеваний [59–68].

Рилонацепт (Arcalyst[®], компания Regeneron Pharmaceuticals) – димерный гибридный белок, состоящий из лиганд-связывающих доменов внеклеточной части рецепторных компонентов ИЛ 1 (ИЛ 1RI

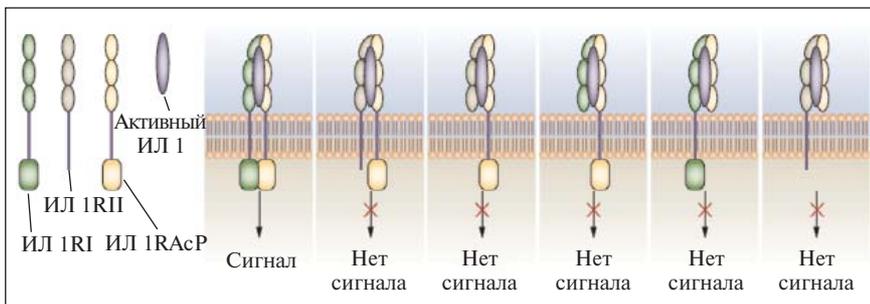


Рис. 2. Результаты взаимодействия ИЛ 1 с различными типами рецепторов. Адаптировано из: Gabay C. et al. Nat Rev Rheumatol 2010;6:232–41

и ИЛ 1Rα), связанных с Fc-частью человеческого иммуноглобулина G1 (IgG1), блокирует ИЛ 1α и ИЛ 1β [69, 70]. Это первый агент, одобренный FDA для лечения криопирин-ассоциированных периодических синдромов (cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS), в частности, семейного холодового аутовоспалительного синдрома (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS) и синдрома Макл–Веллса (Muckle-Wells syndrome, MWS) у взрослых и детей старше 12 лет. В настоящее время исследуется его эффективность при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) и подагрическом артрите.

Канакинумаб (ACZ885, Ilaris®, компания Novartis) представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к ИЛ 1β длительного действия [71]. Канакинумаб связывается с ИЛ 1β сыворотки и нейтрализует его активность, блокируя взаимодействие с ИЛ 1 рецепторами. Пик концентрации канакинумаба наблюдается приблизительно через 7 дней после однократного подкожного введения 150 мг препарата. Период полураспада составляет 21,5–33 дня, в среднем 26 дней [72–74]. Канакинумаб является вторым ингибитором ИЛ 1, одобренным FDA для лечения CAPS. В настоящее время канакинумаб активно исследуется при РА, ЮИА и подагрическом артрите. Проводится изучение эффективности препарата при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), СД и возрастной макулярной дегенерации [75].

Наибольшую эффективность ингибиторы ИЛ 1 продемонстрировали при аутовоспалительных заболеваниях. Аутовоспалительные заболевания относятся к первичным иммунодефицитным состояниям, течение которых характеризуется повторными эпизодами лихорадки в сочетании с симптомами системного воспаления. Они обусловлены генетическим нарушением взаимодействия регуляторов воспаления и возникают при отсутствии патогенного фактора. При некоторых из них возможно развитие амилоидоза. Аутовоспалительные нарушения от аутоиммунных болезней отличает отсутствие высоких титров аутоантител или активации антигенспецифических клеток. К группе аутовоспалительных заболеваний относятся семейная средиземноморская лихорадка (familial Mediterranean fever, FMF), периодический синдром, ассоциированный с рецептором 1 ФНО (Tumor Necrosis Factor Receptor 1 – Associated Periodic Syndrome, TRAPS), гипер-IgD-синдром

(Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome, HIDS). Отдельно в группе наследуемых периодических лихорадочных состояний выделяют периодические синдромы, связанные с мутацией гена CIAS1 – CAPS: синдром Макл–Веллса, семейный холодовой аутовоспалительный синдром, младенческое периодическое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular / Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID/CINCA). Кроме того, в рамках аутовоспалительных синдромов рассматриваются некоторые ненаследственные заболевания, имеющие сходные клинические проявления, в том числе синдром Шницлера, ЮИА с системным началом и болезнь Стилла взрослых. При некоторых генетически опосредованных аутовоспалительных синдромах избыточная концентрация ИЛ 1 тесно связана с патогенезом (например, криопиринопатии), тогда как в других случаях эта связь кажется менее четкой. Данное различие может объяснить, почему использование ингибиторов ИЛ 1 стойко ассоциировано с разрешением воспалительных проявлений в первой группе заболеваний, в то время как при других состояниях они менее эффективны [76, 77].

Семейная средиземноморская лихорадка является аутовоспалительным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, встречающимся преимущественно у представителей народностей, предки которых жили в бассейне Средиземного моря (вне зависимости от места их нынешнего проживания), особенно у армян, евреев, арабов, и лишь в 6% случаев у лиц прочих национальностей. Клинические проявления включают приступы лихорадки, серозит, воспаление суставов и кожную сыпь. Прогноз при данной патологии определяется развитием амилоидоза с преимущественным поражением почек. Ген, дефект которого обуславливает данное заболевание, локализован на коротком плече 16-й хромосомы, обозначается как *MEFV*, экспрессируется преимущественно в гранулоцитах и кодирует белок, называемый пиринном. У пациентов с наиболее тяжелыми формами FMF-мутации обнаруживаются в В30.2/SPRY-домене C-терминального конца белка пирина. Эксперименты показали, что В30.2-домен является необходимым и достаточным для взаимодействия пирина с каспазой 1. Измененные N-концевые фрагменты белка пирина активируют фактор NF-κB и перемещают

Ингибиторы ИЛ 1

Фарм. компания	Генерическое (торговое) название	Характеристика	Показания	Статус
Amgen	Анакинра (Kineret)	Антагонист ИЛ 1R	РА	На рынке
Regeneron	Рилонацепт (Arcalyst)	ИЛ 1β рецептор–Fc гибридный белок	CAPS (исследуется при РА, подагре, СД 2-го типа)	На рынке
Novartis	Канакинумаб (Ilaris)	Моноклональные антитела к ИЛ 1β	CAPS (исследуется при РА, подагре, ЮИА, ХОБЛ, СД 2-го типа и макулярной болезни)	На рынке
Хома	Хома-052	Моноклональные антитела к ИЛ 1β	РА, подагра, ЮИА и СД 2-го типа	Фаза 2 исследований
Cytos Biotechnology	СУТ-013-IL1bQb	ИЛ 1β вакцина	РА, СД 2-го типа	Фаза 2 исследований
Eli Lilly	LY-2189102	Моноклональные антитела к ИЛ 1β	СД 2-го типа	Фаза 1 исследований

его в ядра клеток, что приводит к продукции провоспалительных медиаторов [78, 79]. Колхицин, оказывающий стабилизирующее действие на мембраны лизосом нейтрофилов, является препаратом выбора для профилактики обострений и развития амилоид-ассоциированного амилоидоза у пациентов с FMF, однако приблизительно у 5–10% пациентов отмечается рефрактерность или непереносимость колхицина. Введение анакинры привело к быстрому регрессу симптомов у некоторых из этих пациентов, что подтверждает патогенетическую роль ИЛ 1 при данной патологии [80].

Синдром, ассоциированный с рецептором 1 ФНО, – TRAPS-синдром – представляет собой заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, проявляющееся лихорадкой, кожной сыпью и моноцитарным фасциитом. У большинства пациентов заболевание вызвано мутациями в гене *TNFRSF1A*, кодирующем ФНО-рецептор 1-го типа (ФНОР 1). Эти мутации влияют на структуру и стабильность ФНОР 1 [81, 82]. Анакинра, вводимая эмпирически некоторым пациентам с TRAPS, вызывала длительный благоприятный эффект [83]. Молекулярная связь между TRAPS-мутациями и ИЛ 1 не ясна. Однако вполне возможно, что ИЛ 1 может действовать в качестве провоспалительного медиатора ФНО или что агрегаты дефектных ФНО-рецепторов стимулируют внутриклеточные сигналы, вызывая повышение продукции ИЛ 1 и других провоспалительных цитокинов [84].

Гипер-IgD-синдром – редкое аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание, характеризующееся повторяющимися эпизодами лихорадки в сочетании с головной болью, лимфоаденопатией, артралгией, желудочно-кишечными расстройствами и кожными высыпаниями. Ответственным за развитие гипер-IgD-синдрома является ген, локализованный на длинном плече 12-й хромосомы, кодирующий синтез мевалонат-киназы. Мононуклеарные клетки периферической крови больных с HIDS выделяют повышенное количество ИЛ 1 β [85, 86]. Применение анакинры помогло эффективно облегчить симптомы заболевания у ряда пациентов [87].

К наследственным синдромам с избыточным образованием ИЛ 1 относят CAPS-синдромы, также известные как криопиринопатии [88], которые характеризуются повторными эпизодами лихорадки и воспаления, затрагивающего различные органы и системы, в том числе суставы, кожу, глаза, уши и центральную нервную систему. При CAPS-синдромах высок риск развития амилоидоза. Эти заболевания связаны с мутациями генов *CIAS1* или *NLRP3*, кодирующих криопирин или NALP3 соответственно, которые приводят к избыточной секреции ИЛ 1 β под влиянием каспазы 1 [89]. Лечение анакинрой (100 мг в день подкожно) пациентов с криопиринопатиями приводило к быстрому разрешению симптомов [62, 90]. По данным рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований, применение рилонацепта (160 мг в неделю подкожно) у пациентов с CAPS приводило к клиническому улучшению [91].

Сходные результаты были получены при использовании канакинумаба (150 мг каждые 8 нед) [71, 92, 93]. Уровень ИЛ 1 β , значительно повышенный у пациентов с CAPS (в среднем 31 нг/сут), после введения канакинумаба снижался до значения здорового контроля (6 нг/сут) [94]. Недавно были опубликованы результаты двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследова-

ния канакинумаба у пациентов с CAPS, состоявшего из трех частей [92]. Всего в исследовании участвовало 35 пациентов в возрасте от 4 до 75 лет. В первой части пациенты получали 150 мг или 2 мг/кг (для пациентов с массой тела до 40 кг) канакинумаба в виде одной подкожной инъекции. Те, у кого был достигнут полный ответ на терапию к 15-му дню и отсутствовали обострения в течение 8 нед, переходили в часть 2 и распределялись на две группы: получавшие 150 мг канакинумаба или плацебо каждые 8 нед. Часть 2 продолжалась до 24 нед. После завершения части 2 или в случае рецидива, в зависимости от того, что случалось раньше, пациенты переходили в часть 3 и получали еще по меньшей мере две дозы канакинумаба. В открытой первой части исследования симптомы CAPS в течение 24 ч стали уменьшаться у всех пациентов, и к 15-му дню у 97% больных был достигнут полный ответ. Были рандомизированы 31 пациент. В течение второй части исследования все 15 пациентов в группе канакинумаба оставались в ремиссии, тогда как 13 из 16 больных (81%) в группе плацебо имели обострения болезни ($p < 0,001$). Маркеры воспаления оставались в пределах нормы в группе канакинумаба и повысились в группе плацебо. При финальной оценке в конце части 3 у 30 (97%) из 31 пациента наблюдалась ремиссия или имелась минимальная активность заболевания.

Позднее было проведено многоцентровое открытое когортное исследование, в которое было включено 98 пациентов, в том числе 18 детей, при этом были получены сходные результаты [95]. Летальных исходов или угрожающих жизни состояний среди пациентов с CAPS, получавших канакинумаб, не было зарегистрировано. Отмечались только легкие нежелательные явления, не потребовавшие отмены препарата. На основании результатов этих исследований в июне 2009 г. канакинумаб был одобрен FDA для лечения семейного холодового аутовоспалительного синдрома и синдрома MWS у взрослых и детей в возрасте от 4 лет, а в октябре 2009 г. – ЕМЕА для использования при всех подтипах CAPS. Тем не менее существует потенциально высокий риск развития системных инфекций, особенно у пациентов с MWS, что требует тщательного наблюдения за этими больными. Другие ингибиторы ИЛ 1 также продемонстрировали хорошую эффективность у пациентов с CAPS [63, 91, 96]. Преимуществами канакинумаба перед анакинрой и рилонацептом являются более редкий режим введения (раз в 8 нед для канакинумаба, тогда как для анакинры ежедневно, а для рилонацепта еженедельно) и низкая частота местных постинъекционных реакций.

Синдром Шницлера относится к ненаследственным аутовоспалительным заболеваниям, характеризуется лихорадкой, хронической крапивницей и моноклональной гаммапатией. ИЛ 1, вероятно, участвует в патогенезе синдрома Шницлера, хотя точные механизмы, приводящие к продукции ИЛ 1, до сих пор не ясны. Анакинра использовалась эмпирически у нескольких пациентов, рефрактерных к предыдущей терапии, и приводила к быстрому и устойчивому разрешению симптомов с развитием рецидива после прекращения приема препарата [97].

Известно, что ИЛ 1 β участвует в патогенезе ЮИА. Применение анакинры оказалось эффективным у пациентов с ЮИА, рефрактерных к предыдущей терапии [98]. Как было показано, пациенты с ЮИА могут быть разделены на хорошо отвечающих (около 40% больных), частично реагирующих и не отвечающих на терапию анакинрой. Высокое содержание нейтрофилов в крови и небольшое количе-

ство воспаленных суставов являются предикторами хорошего ответа. При этом эффект анакинры не зависел от уровня ИЛ 1 β и ИЛ 18 [99]. Анакинра также может быть полезна в лечении синдрома активации макрофагов, тяжелого осложнения, встречающегося у пациентов с ЮИА [100]. Кроме того, есть данные об эффективности анакинры в лечении болезни Стилла взрослых [101, 102]. В 2009 г. проводилось открытое клиническое исследование с использованием однократной инъекции канакинумаба, оказавшегося эффективным у больных ЮИА [103].

Кристаллы моноурата натрия (МУН) и пирофосфата кальция вызывают развитие подагры и псевдоподагры соответственно. Взаимодействие кристаллов с различными клетками сустава (моноциты, макрофаги, синовиоциты типов А и В, нейтрофилы, остеобласты) [104–107] приводит к синтезу широкого спектра «провоспалительных» цитокинов (ИЛ 1, ИЛ 6, ФНО α) [108, 109], хемокинов (ИЛ 8, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 и др.) [110], метаболитов арахидоновой кислоты, супероксидных кислородных радикалов, протеиназ. В свою очередь эти медиаторы, а также кинины, компоненты комплемента, гистамина индуцируют характерное воспаление суставов, клинически определяемое как подагрический артрит [111, 112], а также системные реакции, характерные для обострения подагры [113]. Среди многочисленных цитокинов особую роль играет ИЛ 1 β [108, 109, 114]. Кристаллы МУН и пирофосфата кальция вызывают высвобождение ИЛ 1 β через TLR 2 и TLR 4, находящиеся на поверхности моноцитов и макрофагов, а также через «инфламмосомный» комплекс [108, 115, 116]. Инфламмосома действует как внутриклеточный сенсор воспалительных стимулов и регулирует активацию каспазы 1. При сборке инфламмосомы, состоящей из повторяющихся семейств белков, таких как NALP 1, NALP 2, NALP 3 или IPAF, каспазы 1 и адапторного белка ASC [117], каспаза 1 становится активной и способствует образованию зрелой формы ИЛ 1 β из про-ИЛ 1 β . Высвобождение ИЛ 1 β способствует притоку нейтрофилов в сустав, что запускает и поддерживает подагрическое воспаление [117–119].

Эффективность ингибирования ИЛ 1 β при наследственных аутовоспалительных синдромах с мутацией в белке NALP 3 свидетельствует о том, что подавление ИЛ 1 β может быть действенным для снижения воспаления при острой подагре. У мышей с кристалл-индуцированным воспалением ингибирование ИЛ 1 β предотвращало перитонеальное накопление нейтрофилов, тогда как блокада ФНО не оказывала эффекта. Это послужило основанием для проведения открытого пилотного исследования с участием 10 больных подагрой с неэффективностью стандартной противовоспалительной терапии [120]. Пациенты получали 100 мг анакинры в день в течение 3 дней. У всех больных обострение было купировано в течение 48 ч, а у 4 улучшение наступило уже через 24 ч после введения препарата. Побочных эффектов не было зарегистрировано. Кроме того, анакинра показала свою эффективность в лечении острых приступов тяжелой псевдоподагры и предотвращении обострений при повторных введениях препарата [121].

Клиническое исследование с применением рилонацепта, в котором участвовало 10 больных хронической подагрой с неэффективностью стандартной противовоспалительной терапии, продемонстрировало положительные результаты [122]. В ходе наблюдения значительно снизилась оценка боли по ВАШ пациентами: большинство больных

отметили 75% улучшение по боли; значительно снизился уровень С-реактивного белка (СРБ). Отмечалась хорошая переносимость рилонацепта.

Недавно были опубликованы результаты многоцентрового исследования по изучению эффективности канакинумаба у пациентов с острым подагрическим артритом [123]. В исследовании участвовало 200 больных. Пациенты получали однократно подкожную инъекцию канакинумаба в дозах 10, 25, 50, 90 или 150 мг (n=143) или внутримышечную инъекцию триамцинолона ацетонида в дозе 40 мг (n=57). Боль оценивалась по 100-миллиметровой ВАШ. Снижение интенсивности боли по сравнению с исходными показателями оказалось значительно выше в группе пациентов, получивших 150 мг канакинумаба, по сравнению с группой больных, леченных триамцинолоном через 24, 48 и 72 ч [различия -11,5 мм (p=0,04), -18,2 мм (p=0,002) и -19,2 мм (p<0,001) соответственно], а также через 4, 5 и 7 дней после начала терапии (везде p<0,05). Кроме того, у больных, получавших канакинумаб, снижался риск развития повторных обострений (p \leq 0,01 для всех доз). За 8 нед наблюдения только один пациент, получивший 150 мг канакинумаба, перенес повторное обострение (3,7%), тогда как в группе триамцинолона это произошло у 25 пациентов (45%). Маркеры воспаления (СРБ и сывороточный амилоид А–САА) нормализовались к 7-му дню наблюдения во всех группах, получавших канакинумаб, кроме группы с самой низкой дозой, и оставались в норме на всем протяжении исследования. В группе триамцинолона уровень СРБ оставался повышенным в течение всего наблюдения, а САА пришел в норму только к 28-му дню. Через 72 ч после начала лечения хороший или очень хороший ответ на терапию по оценке врача наблюдался у 93% пациентов группы, получавшей 150 мг канакинумаба, тогда как в группе триамцинолона – только у 61% больных. Различия между этими группами оставались статистически значимыми на протяжении всего исследования (p<0,05). По оценке пациентов, через 72 ч в группе канакинумаба с дозой 150 мг 89% больных отметили отличный или хороший ответ, а в группе триамцинолона – только 54%. Различия также оставались значимыми за все время наблюдения (p \leq 0,02). В течение 7 дней после введения препарата 31 (55%) пациент из группы триамцинолона получал препараты для облегчения боли, а в группе канакинумаба 150 мг – 6 (22%) пациентов (p=0,01). Частота нежелательных явлений была сходной в группе канакинумаба (41%) и триамцинолона (42%), большинство из них легкой или средней степени тяжести. Частота инфекций была низкой (<11%) во всех группах пациентов. Как видно из представленных данных, канакинумаб оказался эффективным препаратом для лечения острого подагрического артрита и снижения риска развития повторных обострений.

Проведен промежуточный анализ многоцентрового клинического исследования по определению дозы канакинумаба для предотвращения обострений у больных подагрой во время начала терапии аллопурином. В исследовании участвовали 432 пациента [124]. Всем больным назначался аллопуринол, доза рассчитывалась в зависимости от клиренса креатинина. Канакинумаб вводился подкожно. Пациенты в зависимости от дозы препарата были разделены на следующие группы: больные 1-й группы (n=55) получали однократно 25 мг препарата; 2-й (n=55) – 50 мг препарата однократно; 3-й (n=54) – 100 мг препарата однократно; 4-й (n=54) – 200 мг препарата однократно;

5-й (n=54) — 300 мг препарата однократно; 6-й (n=53) — 50 мг в 1-й и 29-й дни, а затем по 25 мг каждые 4 нед (всего 4 инъекции в течение исследования). В качестве препарата сравнения использовался колхицин в дозе 0,5 мг/сут. Результаты показали, что у пациентов, получавших канакинумаб, обострения были значительно реже, чем у больных, принимавших колхицин. При этом у пациентов 2-й группы частота развития обострений снизилась на 65,9% (p=0,003), 3-й группы — на 71,7% (p=0,001), 4-й группы — на 63,3% (p=0,004), 5-й группы — на 71,4% (p=0,001), 6-й группы — на 62% (p=0,007).

Авторы отмечают, что у 44–45% больных, принимавших колхицин, наблюдалось не менее одного обострения подагры в течение 16 нед терапии, тогда как в группе пациентов, получавших самую низкую дозу канакинумаба (25 мг), обострения были только у 27,3%, а среди пациентов, получавших более высокие дозы препарата, — менее чем у 20% больных.

Важно отметить, что канакинумаб хорошо переносился. Зарегистрировано только одно серьезное нежелательное явление (СНЯ): рожистое воспаление у пациента, получившего 25 мг канакинумаба. У пациентов из группы колхицина отмечалось два СНЯ: случай фатального сердечного приступа, вероятно, не связанный с приемом препарата, и рак почки.

Таким образом, канакинумаб может стать препаратом выбора в лечении больных подагрой, большинство из которых имеют сопутствующую патологию, что зачастую является противопоказанием к назначению стандартной терапии [125].

В настоящее время ведется активный поиск новых областей применения ингибиторов ИЛ 1, разрабатывают-

ся потенциально новые показания. Так, описаны положительные результаты введения анакинры детям с рецидивирующим идиопатическим перикардитом, служащим частым проявлением аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний [126]. СД 2-го типа представляет собой одну из основных проблем современной медицины. Существуют некоторые экспериментальные данные, подтверждающие роль ИЛ 1 β в патогенезе СД 2-го типа. Однако наиболее убедительные доказательства получены в клинических исследованиях, которые продемонстрировали, что лечение анакинрой приводит к снижению уровня гликозилированного гемоглобина и увеличению продукции инсулина у пациентов с диабетом [127]. В настоящее время проводятся клинические исследования по применению моноклональных анти-ИЛ 1 β антител у пациентов с этим заболеванием. В 2009 г. была показана решающая роль ИЛ 1 β в трансформации вялотекущей миеломы в злокачественное, активное заболевание. ИЛ 1 β , выделяемый миеломными клетками, может активировать продукцию ИЛ 6 стромальными клетками костного мозга, которые, в свою очередь, действуют как фактор роста для миеломных клеток. Введение анакинры пациентам с вялотекущей миеломой значительно задерживало прогрессирование заболевания. Этот протективный эффект связан со снижением уровней ИЛ-6 и СРБ [128]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют также об участии ИЛ 1 в развитии и прогрессировании атеросклероза в экспериментальных моделях [129]. Будем надеяться, что результаты проводимых клинических исследований углубят наши представления о роли ИЛ 1 в патогенезе аутоиммунных и других заболеваний и расширят спектр практического применения блокаторов ИЛ 1.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Atkins E. Pathogenesis of fever. *Physiol Rev* 1960;40:580–646.
- Gabay C., Lamacchia C., Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:232–41.
- Dinarello C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Ann Rev Immunol* 2009;27:519–50.
- Webb A.C., Collins K.L., Auron P.E. et al. Interleukin-1 gene (IL1) assigned to long arm of human chromosome 2. *Lymphokine Res* 1986;5:77–85.
- Bensi G., Raugei G., Palla E. et al. Human interleukin-1 beta gene. *Gene* 1987;52:95–101.
- Priestle J.P., Schär H.P., Grütter M.G. Crystallographic refinement of interleukin 1 beta at 2.0 Å resolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:9667–71.
- Graves B.J., Hatada M.H., Hendrickson W.A. et al. Structure of interleukin 1 alpha at 2.7-Å resolution. *Biochemistry* 1990;29:2679–84.
- Dinarello C.A. The interleukin-1 family: 10 years of discovery. *FASEB J* 1994;8:1314–25.
- Stevenson F.T., Bursten S.L., Fanton C., et al. The 31-kDa precursor of interleukin 1 alpha is myristoylated on specific lysines within the 16-kDa N-terminal piece. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:7245–9.
- Carruth L.M., Demczuk S., Mizel S.B. Involvement of a calpain-like protease in the processing of the murine interleukin 1 α precursor. *J Biol Chem* 1991;266:12162–7.
- Mosley B., Urdal D.L., Prickett K.S. et al. The interleukin-1 receptor binds the human interleukin-1 α precursor but not the interleukin-1 β precursor. *J Biol Chem* 1987;262:2941–4.
- Black R.A., Kronheim S.R., Cantrell M. et al. Generation of biologically active interleukin-1 β by proteolytic cleavage of the inactive precursor. *J Biol Chem* 1988;263:9437–42.
- Thornberry N.A., Bull H.G., Calaycay J.R. et al. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 β processing in monocytes. *Nature* 1992;356:768–74.
- Franchi L., Eigenbrod T., Mucoz-Planillo R., Nunez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat Immunol* 2009;10:241–7.
- Lamkanfi M., Dixit V.M. Inflammasomes: guardians of cytosolic sanctity. *Immunol Rev* 2009;227:95–105.
- Martinon F., Mayor A., Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol* 2009;27:229–65.
- Allen I.C., Scull M.A., Moore C.B. et al. The NLRP3 inflammasome mediates in vivo innate immunity to influenza A virus through recognition of viral RNA. *Immunity* 2009;30:556–65.
- Thomas P. G., Dash P., Aldridge J.R. et al. The intracellular sensor NLRP3 mediates key innate and healing responses to influenza A virus via the regulation of caspase-1. *Immunity* 2009;30:566–75.
- Ghiringhelli F., Apetoh L., Tesniere A. et al. Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1 β -dependent adaptive immunity against tumors. *Nat Med* 2009;15:1170–8.
- Arend W.P., Palmer G., Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunol Rev* 2008;223:20–38.
- Netea M. G., Nold-Petry C.A., Nold M.F. et al. Differential requirement for the activation of the inflammasome for processing and release of IL-1 β in monocytes and macrophages. *Blood* 2009 113:2324–35.
- Keller M., Ruegg A., Werner S., Beer H.D. Active caspase-1 is a regulator of unconventional protein secretion. *Cell* 2008;132:818–31.
- Fantuzzi G., Dinarello C.A. Interleukin-18 and interleukin-1 β : two cytokine substrates for Ice (caspase-1). *J Clin Immunol* 1999;19:1–11.
- Greten F. R., Arkan M.C., Bollrath J.

- et al. NF- κ B is a negative regulator of IL-1 β secretion as revealed by genetic and pharmacological inhibition of IKK β . *Cell* 2007;130:918–31.
25. Guma M., Ronacher L., Liu-Bryan R. et al. Caspase 1-independent activation of interleukin-1 β in neutrophil-predominant inflammation. *Arthr Rheum* 2009;60:3642–50.
26. Joosten L. A., Netea M. G., Fantuzzi G. et al. Inflammatory arthritis in caspase 1 gene-deficient mice: contribution of proteinase 3 to caspase 1-independent production of bioactive interleukin-1 β . *Arthr Rheum* 2009;60:3651–62.
27. Guarda G., Dostert C., Staehli F. et al. T cells dampen innate immune responses through inhibition of NLRP1 and NLRP3 inflammasomes. *Nature* 2009;460:269–73.
28. Sims J.E., March C.J., Cosman D. et al. cDNA expression cloning of the IL-1 receptor, a member of the immunoglobulin superfamily. *Science* 1988;241:585–9.
29. Dunne A., O'Neill L.A. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal transduction during inflammation and host defense. *Sci STKE* 2003;re3.
30. Boraschi D., Tagliabue A. The interleukin-1 receptor family. *Vitam Horm* 2006;74:229–54.
31. Miller L.S., O'Connell R.M., Gutierrez M.A. et al. MyD88 mediates neutrophil recruitment initiated by IL-1R but not TLR2 activation in immunity against *Staphylococcus aureus*. *Immunity* 2006;24:79–91.
32. Jacques C., Gosset M., Berenbaum F., Gabay C. The role of IL-1 and IL-1Ra in joint inflammation and cartilage degradation. *Vitam Horm* 2006;74:371–403.
33. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095–147.
34. Chung Y., Chang S.H., Martinez G.J. et al. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity* 2009;30:576–87.
35. Acosta-Rodriguez E.V., Napolitani G., Lanzavecchia A., Sallusto F. Interleukins 1 β and 6 but not transforming growth factor- β are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol* 2007;8:942–9.
36. Arend W.P., Joslin F.G., Massoni R.J. Effects of immune complexes on production by human monocytes of interleukin 1 or an interleukin 1 inhibitor. *J Immunol* 1985;134:3868–75.
37. Balavoine J.F., de Rochemonteix B., Williamson K. et al. Prostaglandin e2 and collagenase production by fibroblasts and synovial cells is regulated by urine-derived human interleukin 1 and inhibitor(s). *J Clin Invest* 1986;78:1120–4.
38. Gabay C., Palmer G. Mutations in the IL-1RN locus lead to autoinflammation. *Nat Rev Rheumatol* 2009;9:480–2.
39. Sims J.E., Giri J.G., Dower S.K. The two interleukin-1 receptors play different roles in IL-1 actions. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;72:9–14.
40. Colotta F., Dower S.K., Sims J.E., Mantovani A. The type II 'decoy' receptor: a novel regulatory pathway for interleukin 1. *Immunol Today* 1994;15:562–6.
41. Smith D.E., Lipsky B.P., Russell C. et al. A central nervous system restricted isoform of the interleukin-1 receptor accessory protein modulates neuronal responses to interleukin-1. *Immunity* 2009;30:817–31.
42. Garlanda C., Anders H.J., Mantovani A. TIR8/SIGIRR: an IL-1R/TLR family member with regulatory functions in inflammation and T cell polarization. *Trends Immunol* 2009;30:439–46.
43. Finckh A., Gabay C. At the horizon of innovative therapy in rheumatology: new biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:269–75.
44. Bresnihan B., Alvaro-Gracia J.M., Cobby M. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthr Rheum* 1998;41:2196–204.
45. Cohen S., Hurd E., Cush J. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2002;46:614–24.
46. Jiang Y., Genant H.K., Watt I. et al. A multicenter, double-blind, doseranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthr Rheum* 2000;43:1001–9.
47. Genovese M.C., Cohen S., Moreland L. et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthr Rheum* 2004;50:1412–9.
48. Alten R., Gram H., Joosten L.A. et al. The human anti-IL-1 β monoclonal antibody ACZ885 is effective in joint inflammation models in mice and in a proof-of-concept study in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2008;10:R67.
49. Cardiel M.H., Tak P.P., Bensen W. et al. A phase 2 randomized, double-blind study of AMG 108, a fully human monoclonal antibody to IL-1R, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2010;12:R192.
50. Drevlow B.E., Lovis R., Haag M.A. et al. Recombinant human interleukin-1 receptor type I in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1996;39:257–65.
51. Pavelka K., Kuba V., Rasmussen J.M. et al. Clinical effects of pralnacasan (PRAL), an orally-active interleukin-1 β converting enzyme (ICE) inhibitor, in a 285 patient Phase II trial in rheumatoid arthritis [abstract LB02]. *Arthr Rheum* 2002;46:3415.
52. Mertens M., Singh J.A. Anakinra for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev* 2009;21:CD005121.
53. Singh J.A., Christensen R., Wells G.A. et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ* 2009;181:787–96.
54. Nam J.L., Winthrop K.L., van Vollenhoven R.F. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69:976–86.
55. Clark W., Jobanputra P., Barton P., Burls A. The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: A systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2004;8:1–105.
56. Taylor P.C. Anti-cytokines and cytokines in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des* 2003;9:1095–106.
57. Donahue K.E., Gartlehner G., Jonas D.E. et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Disease-Modifying Medications for Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* 2008;148:124–34.
58. Burger D., Dayer J.M., Palmer G., Gabay C. Is IL-1 a good therapeutic target in the treatment of arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:879–96.
59. Leslie K.S., Lachmann H.J., Bruning E. et al. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. *Arch Dermatol* 2006;142:1591–7.
60. Maksimovic L., Stirnemann J., Caux F. et al. New CIAS1 mutation and anakinra efficacy in overlapping of Muckle-Wells and familial cold autoinflammatory syndromes. *Rheumatology* 2008;47:309–10.
61. O'Connell S.M., O'Regan G.M., Bolger T. et al. Response to IL-1 receptor antagonist in a child with familial cold autoinflammatory syndrome. *Pediatr Dermatol* 2007;24:85–9.
62. Hawkins P.N., Lachmann H.J., McDermott M.F. Interleukin-1 receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *NEJM* 2003;348:2583–4.
63. Goldbach-Mansky R., Dailey N.J., Canna S.W. et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 β inhibition. *NEJM* 2006;355:581–92.
64. Hawkins P.N., Bybee A., Aganna E., McDermott M.F. Response to anakinra in a de novo case of neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthr Rheum* 2004;50:2708–9.
65. Hawkins P.N., Lachmann H.J., Aganna E., McDermott M.F. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthr Rheum* 2004;50(2):607–12.

66. Mirault T., Launay D., Cuisset L. et al. Recovery from deafness in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra. *Arthr Rheum* 2006;54:1697–700.
67. Rynne M., Maclean C., Bybee A. et al. Hearing improvement in a patient with variant Muckle-Wells syndrome in response to interleukin 1 receptor antagonism. *Ann Rheum Dis* 2006;65:533–4.
68. Ross J.B., Finlayson L.A., Klotz P.J. et al. Use of anakinra (Kineret) in the treatment of familial cold autoinflammatory syndrome with a 16-month follow-up. *J Cut Med Surg* 2008;12:8–16.
69. Hoffman H.M., Yasothan U., Kirkpatrick P. Fresh from the pipeline: Rilonacept. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:385–6.
70. Kapur S., Bonk M.E. Rilonacept (Arcalyst), an Interleukin-1 Trap for the Treatment of Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes. *P&T* 2009;34:138–41.
71. Toker O., Hashkes P.J. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Biol Targ Ther* 2010;4:131–8.
72. Church L.D., McDermott M.F. Canakinumab, a fully-human mAb against IL-1 β for the potential treatment of inflammatory disorders. *Curr Opin Mol Ther* 2009;11:81–9.
73. Novartis: Ilaris prescribing information: <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/ilaris.pdf> Accessed Feb 17, 2010.
74. Kuemmerle-Deschner J.B., Tzaribachev N., Hansmann S. et al. Long-lasting response to ACZ885 (a new human IgG1 anti-IL-1 β monoclonal antibody) in patients with Muckle-Wells Syndrome (MWS) [abstract]. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:180.
75. Dhimolea E. Canakinumab. *MAbs* 2010;2:3–13.
76. Dinarello C.A. Interleukin-1 β and the Autoinflammatory Diseases. *New Engl J Med* 2009;360:2467–70.
77. Simon A., van der Meer J.W. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R86–R98.
78. Chae J.J., Wood G., Richard K. et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF- κ B through its N-terminal fragment. *Blood* 2008;112:1794–803.
79. 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 β production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:9982–7.
80. Roldan R., Ruiz A.M., Miranda M.D., Collantes E. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine* 2008;75:504–5.
81. Lobito A.A., Kimberley F.C., Muppidi J.R. et al. Abnormal disulfide-linked oligomerization results in eR retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS). *Blood* 2006;108:1320–7.
82. Todd I., Radford P.M., Daffa N. et al. Mutant tumor necrosis factor receptor associated with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome is altered antigenically and is retained within patients' leukocytes. *Arthr Rheum* 2007;56:2765–73.
83. Gattorno M., Pelagatti M.A., Meini A. et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthr Rheum* 2008;58:1516–20.
84. Masters S.L., Simon A., Aksentijevich I., Kastner D.L. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009;27:621–68.
85. Mandy S.H., Kuijk L.M., Frenkel J., Waterham H.R. A role for geranylgeranylation in interleukin-1 β secretion. *Arthr Rheum* 2006;54:3690–5.
86. Kuijk L.M., Beekman J.M., Koster J. et al. HMG-CoA reductase inhibition induces IL-1 β release through Rac1/PI3K/PKB-dependent caspase-1 activation. *Blood* 2008;112:3563–73.
87. Cailliez M., Garaix F., Rousset-Rouviere C. et al. Anakinra is safe and effective in controlling hyperimmunoglobulinemia D syndrome-associated febrile crisis. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:763.
88. 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.
89. Agostini L., Martinon F., Burns K. et al. NLRP3 forms an IL-1 β -processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity* 2004;20:319–25.
90. 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.
91. Hoffman H.M., Throne M.L., Amar N.J. et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthr Rheum* 2008;58:2443–52.
92. Lachmann H. J., Kone-Paut I., Kuemmerle-Deschner J.B. et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *New Engl J Med* 2009;360:2416–25.
93. Savic S., McDermott M.F. Canakinumab for the cryopyrin-associated periodic syndromes. *Nat Rev Rheum* 2009;5:529–30.
94. Lachmann H.J., Lowe P., Felix S.D. et al. In vivo regulation of interleukin-1 beta in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. *J Exp Med* 2009;206:1029–36.
95. Kuemmerle-Deschner J.B., Lachmann H.J., Hachulla E. et al. Efficacy and safety of canakinumab (Ilaris) in a large cohort of patients across different severity phenotypes of cryopyrin associated periodic syndrome (CAPS) [abstract]. *Arthr Rheum* 2009;60(Suppl. 10):1235.
96. Goldbach-Mansky R., Shroff S.D., Wilson M. et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthr Rheum* 2008;58:2432–42.
97. De Koning H.D., Bodar E.J., van der Meer J.W., Simon A. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthr Rheum* 2007;37:137–48.
98. Pascual V., Allantaz F., Arce E. et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201:1479–86.
99. Gattorno M., Piccini A., Lasiglie D. et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthr Rheum* 2008;58:1505–15.
100. Kelly A., Ramanav A.V. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:615–20.
101. Lequerre T., Quartier P., Rosellini D. et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008;67:302–8.
102. Fitzgerald A.A., Leclercq S.A., Yan A. et al. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthr Rheum* 2005;52:1794–803.
103. Ruperto N. A phase II trial with Canakinumab (ACZ885), a new IL-1 β -beta blocking monoclonal antibody, to evaluate safety and preliminary efficacy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) [abstract #OP-0298]. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 3):170.
104. Ginsberg M.H., Kozin F., Chow D. et al. Adsorption of polymorphonuclear leukocyte lysosomal enzymes to monosodium urate crystals. *Arthr Rheum* 1977;20:1538–42.
105. Guerne P.A., Terkeltaub R., Zuraw B., Lotz M. Inflammatory microcrystals stimulate interleukin-6 production and secretion by human monocytes and synoviocytes. *Arthr Rheum* 1989;32:1443–52.
106. Pouliot M., James M.J., McColl S.R. et al. Monosodium urate microcrystals

- induce cyclooxygenase-2 in human monocytes. *Blood* 1998;91:1769–76.
107. Bouchard L., de Medicis R., Lussier A. et al. Inflammatory microcrystals alter the functional phenotype of human osteoblast-like cells in vitro: synergism with IL-1 to overexpress cyclooxygenase-2. *J Immunol* 2002;168:5310–7.
108. Di Giovine F.S., Malawista S.E., Nuki G., Duff G.W. Interleukin 1 (IL 1) as a mediator of crystal arthritis. Stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL 1. *J Immunol* 1987;138:3213–8.
109. Di Giovine F.S., Malawista S.E., Thornton E., Duff G.W. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. *J Clin Invest* 1991;87:1375–81.
110. Matsukawa A., Yoshimura T., Maeda T. et al. Analysis of the cytokine network among tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, interleukin-8, and interleukin-1 receptor antagonist in monosodium urate crystal-induced rabbit arthritis. *Lab Invest* 1998;78:559–69.
111. Seegmiller J.E., Howell R.R., Malawista S.E. The inflammatory reaction to sodium urate. *JAMA* 1962;180:469–75.
112. McCarty D.J. The inflammatory reaction to microcrystalline sodium urate. *Arthr Rheum* 1965;8:726–35.
113. Насонов Е.Л., Насонова В.А., Барскова В.Г. Механизмы развития подагрического воспаления. *Тер арх* 2006;6:77–84.
114. Malawista S.E., Duff G.W., Atkins E. et al. Crystal-induced endogenous pyrogen production. A further look at gouty inflammation. *Arthr Rheum* 1985;28:1039–46.
115. Martinon F., Petrilli V., Mayor A. et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237–41.
116. Pope R.M., Tschopp J. The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: implications for therapy. *Arthr Rheum* 2007;56:3183–8.
117. Martinon F., Tschopp J. Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell* 2004;117:561–74.
118. Cronstein R.N., Terkeltaub R. The inflammatory process of gout and its treatment. *Arthr Res Ther* 2006;8(Suppl. 1):S3.
119. Edwards N.L. Treatment-failure gout: A moving target. *Arthr Rheum* 2008;58:2587–90.
120. So A., De Smedt T., Revaz S., Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthr Res Ther* 2007;9:R28.
121. Announ N., Palmer G., Guerne P.A., Gabay C. Anakinra is a possible alternative in the treatment and prevention of acute attacks of pseudogout in end-stage renal failure. *Joint Bone Spine* 2009;76:424–6.
122. Terkeltaub R., Sundry J.S., Schumacher H.R. et al. The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1613–7.
123. So A., De Meulemeester M., Pikhak A. et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthr Rheum* 2010;62:3064–76.
124. Schlesinger N. Efficacy of canakinumab (ACZ885) in the prevention of flares in gout patients initiating allopurinol therapy. *EULAR 2010, Abstract OP0198.*
125. Church L.D., McDermott M.F. Canakinumab, a fully human mAb against IL-1 β for the potential treatment of inflammatory disorders. *Curr Opin Mol Ther* 2009;11:81–9.
126. Picco P., Brisca G., Traverso F. et al. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis in children with interleukin-1 β receptor antagonist (anakinra): an unrecognized autoinflammatory disease? *Arthr Rheum* 2009;60:264–8.
127. Larsen C.M., Faulenbach M., Vaag A. et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 2007;356:1517–26.
128. Lust J.A., Lacy M.Q., Zeldenrust S.R. et al. Induction of a chronic disease state in patients with smoldering or indolent multiple myeloma by targeting interleukin 1 β -induced interleukin 6 production and the myeloma proliferative component. *Mayo Clin Proc* 2009;84:114–22.
129. Merhi-Soussi F., Kwak B.R., Magne D. et al. Interleukin-1 plays a major role in vascular inflammation and atherosclerosis in male apolipoprotein e-knockout mice. *Cardiovasc Res* 2005;66:583–93.

Поступила 10.02.2011

О.А. Логвиненко, В.И. Васильев

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Контакты: Оксана Алексеевна Логвиненко oksanalogw@hotmail.ru

Contact: Oksana Alekseyevna Logvinenko oksanalogw@hotmail.ru

1. Патогенетическая взаимосвязь аутоиммунных нарушений и В-клеточных лимфом

Неходжкинские лимфомы (НХЛ), представляющие собой гетерогенную группу опухолей из лимфоидной ткани, наиболее часто (>90%) имеют В-клеточное происхождение. Возможно, этот факт обусловлен особенностями В-клеточного иммунного ответа. Так, необходимое поразительное разнообразие иммуноглобулинов (Ig) по специфичности центров связывания с антигеном обеспечивается различными механизмами, включающими соматический мутагенез, генную конверсию, рекомбинацию ряда генных сегментов, образующих полный V-ген (вариативной области молекулы Ig).

В норме встреча В-клеток с антигеном и последующая В-клеточная активация, пролиферация и дифференциация происходят в лимфоидных фолликулах вторичных лимфоидных органов (лимфатические узлы, селезенка, MALT – лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками). Формируются герминальные центры (ГЦ) – организованные структуры, состоящие из пролиферирующих В-лимфоцитов, центроцитов и центробластов, фолликулярных дендритных клеток, небольшого количества макрофагов и CD4+ Т-клеток. Именно в ГЦ происходит соматическое гипермутирование генов вариативной области Ig-рецепторов, в результате которой часть клеток подвергается апоптозу, а выживает по-