

Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI в.

Фёдоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»,
Москва, Россия
115522 Москва,
Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research
Institute of
Rheumatology, Moscow,
Russia
134A, Kashirskoe
Shosse, Moscow
115522

Контакты: Светлана
Олеговна Салугина;
pafon1@yandex.ru

Contact: Svetlana
Salugina;
pafon1@yandex.ru

Поступила 28.10.18

В статье представлено развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях (АВЗ) в последнее десятилетие. Изложены сведения об интерлейкине 1, инфламасомах и их роли в развитии АВЗ, а также об интерферонопатиях и, в частности, протеасомных болезнях как новом классе аутовоспалительной патологии. Показано многообразие вариантов АВЗ, включая нозологии с доминированием поражения одной системы (кожа, кишечник, кости). Обсуждаются достижения в диагностике и оценке течения АВЗ. Показана взаимосвязь АВЗ с проблемами фундаментальной и клинической ревматологии.

Ключевые слова: аутовоспаление; интерлейкин 1; инфламасомы; протеасомы; интерферонопатии.

Для ссылки: Фёдоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 4):5-18.

DEVELOPMENT OF THE DOCTRINE OF AUTO-INFLAMMATORY DISEASES IN THE XXI CENTURY

Fedorov E.S., Salugina S.O., Kuzmina N.N.

The article presents the development of the doctrine of autoinflammatory diseases (AID) in the last decade. Data on interleukin 1, inflammasomes and their role in the development of AID are presented. The paper also contains the data about interferonopathies and, in particular, proteasomal illnesses as a new class of hereditary autoinflammatory diseases. Variety of AID variants, including diseases with the dominance of one system damage (skin, intestines, bones) is shown. Advances in the AID diagnosis and course assessment of are discussed. Relationship of the AID with the problems of fundamental and clinical rheumatology is demonstrated.

Keywords: autoinflammation; interleukin 1; inflammasomes; proteasomes; interferonopathies.

For reference: Fedorov ES, Salugina SO, Kuzmina NN. Development of the doctrine of auto-inflammatory diseases in the XXI century. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(Suppl. 4):5-18 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-5-18

Хотя патологические состояния, относящиеся в настоящее время к аутовоспалительным заболеваниям (АВЗ), были знакомы человечеству с эпохи Средневековья, по-настоящему известными научной медицине они стали только в XX в. Первоначально они рассматривались как клиническая казуистика в рамках дифференциальной диагностики «лихорадочных синдромов» и включали четыре заболевания: семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever – FMF) и три формы криопирин-ассоциированного периодического синдрома (КАПС): семейный холодовой аутовоспалительный синдром / семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome / Familial Cold Urticaria – FCAS/FCU), синдром Макл–Уэлса (Muckle-Wells Syndrome – MWS) и хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром / младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular / Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease – CINCA/NOMID); периодический лихорадочный синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Fever Syndrome – TRAPS) и гипер-IgD-синдром / дефицит мевалонаткиназы (Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome /

Mevalonate Kinase Deficiency-syndrome) [1–5]. Однако с началом XXI в. спектр АВЗ стал стремительно расширяться: в него вошли PFAPA-синдром, или синдром Маршалла (периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит и лимфаденит шейных лимфатических узлов), хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит / хронический небактериальный остеомиелит и синдром Маджиды (Majeed's syndrome), включающий как один из компонентов небактериальный остеомиелит, PAPA-синдром (стерильный гнойный артрит, гангренозная пиодермия и акне), синдром Блау, или саркоидоз с ювенильным началом (сыпь, гранулематозный увеит, гранулематозный артрит). Весьма важным в плане понимания базовых проблем цитокиновой регуляции воспаления и патогенеза аутовоспалительных состояний стало открытие синдромов DIRA и DITRA, обусловленных мутациями в генах, кодирующих белки-антагонисты двух важных «провоспалительных» цитокинов – интерлейкина 1 β (ИЛ1 β) и ИЛ36 соответственно [6–9]. Огромное значение для развития учения об аутовоспалении имело открытие нового класса АВЗ – протеасомных болезней, существенно расширивших представление о механизмах аутовоспаления, его медиаторах, а также о механизмах взаимодействия систем врожденного и приобретенного иммунитета в ди-

намике развития аутовоспалительной патологии [8–10]. Спектр АВЗ стремительно расширяется. К аутовоспалительным стали относить ряд широко известных и достаточно распространенных заболеваний – как ревматических, так и не ревматических, таких как системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), болезнь Стилла взрослых (БСВ), подагра и другие микрокристаллические артриты, анкилозирующий спондилит (АС), болезнь Крона и многие другие [11–16]. Более того, предполагается участие механизмов аутовоспаления в патогенезе таких широко распространенных заболеваний, как атеросклероз, ожирение и ряд психических заболеваний (биполярное расстройство) [3–17].

Прогресс учения об аутовоспалении и рост интереса к этой патологии обусловили в первую очередь два фактора – открытие мутаций генов, ассоциирующихся с развитием большинства АВЗ, и разработка генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в первую очередь ингибиторов ИЛ1, оказывающих яркий и быстрый эффект при большинстве этих болезней, способных индуцировать ремиссию у пациентов, резистентных к стандартной терапии.

Изучение АВЗ стимулировало исследования механизмов врожденного иммунитета при заболеваниях человека. Напомним, что врожденный иммунитет является «первой линией» защиты многоклеточного организма как от внешних, так и от внутренних повреждающих воздействий, направленной на ограничение патологического действия повреждающего агента и его элиминацию. В значительной степени на модели аутовоспаления сформировалось представление о молекулярных и клеточных факторах системы врожденного иммунитета, а также их взаимодействии в процессе развития воспаления. В системе молекул врожденного иммунитета функционируют рецепторы, воспринимающие сигналы генетически чужеродных патогенных факторов тканевого повреждения. К ним относятся молекулы, общие для многих микроорганизмов, таких как липополисахарид грамотрицательных бактерий, липотейхоевая кислота грамположительных бактерий, белок теплового шока (молекулярная масса 70 кДа), одно- и двухцепочечные РНК вирусов и др. Эти молекулярные структуры, получившие название патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (Pathogen Associated Molecular Pattern – PAMP) [18, 19], являются высококонсервативными молекулами, имеющими сходную структуру у разных видов патогенных микроорганизмов. В качестве эндогенных активирующих сигналов рассматриваются кристаллы моноурата натрия, кристаллы холестерина, молекулы аденозинтрифосфата (АТФ) и β -амилоида и др. Они получили название молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (Damage/Danger Associated Molecular Pattern – DAMP) [18, 19]. Различные DAMP формируются в процессе повреждения уже на начальных этапах внедрения патогенного микроорганизма. Рецепторы, распознающие эти структуры, объединены общим названием – паттерн-распознающие рецепторы (Pattern-recognition receptors); они включают в себя как минимум 4 семейства рецепторов: лектиновые рецепторы С-типа (CLR); рецепторы, подобные продуктам гена I типа, индуцируемого ретиновой кислотой [Retinoic acid-inducible gene (RIG) I like receptor – RLR]; Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors – TLR); рецепторы, подоб-

ные белкам, содержащим домен связывания нуклеотидов и олигомеризации [Nucleotid binding and oligomerization (NOD) like receptor – NLR]. Соответственно своей локализации рецепторы делятся на вне- и внутриклеточные. К внеклеточным рецепторам, располагающимся на мембране клеток, относятся TLR, а к внутриклеточным – NLR. Важным медиатором воспаления, связанным с активацией врожденного иммунитета, является ИЛ1. Суперсемейство ИЛ1 включает 11 представителей: 7 лигандов с функцией агонистов: ИЛ1 α , ИЛ1 β , ИЛ18, ИЛ33, ИЛ36 α , ИЛ36 β , ИЛ36 γ ; три антагониста рецепторов: ИЛ1Ra, ИЛ36Ra и ИЛ37 [20, 21]. Среди них наиболее важными являются ИЛ1 β , играющий ведущую роль в патогенезе АВЗ, а также ИЛ1 α – мембраноассоциированная форма, эффекты которой идентичны ИЛ1 β и реализуют свое действие через один и тот же рецептор. Регуляция выработки ИЛ1 β и, соответственно, регуляция воспаления представляют особый интерес. Существенной особенностью ИЛ1 β , а также ИЛ18, отличающей их от большинства других цитокинов, является то, что они синтезируются и накапливаются в клетке в неактивной форме, в виде предшественников. Для их активации с последующей секрецией и реализацией биологических функций необходимо отщепление фрагмента неактивной молекулы (процессинг), который осуществляет ИЛ1-конвертирующий фермент – каспаза 1. Процессинг цитокина является одной из «контрольных точек» регуляции функции ИЛ1 β , хотя основным определяющим скорость секреции ИЛ1 β процессом является синтез его молекулы [22]. Для активации ИЛ1 β в нужное время и в нужном месте существует особая «супрамолекулярная» структура – инфламмосома. В настоящее время охарактеризовано более 7 типов инфламмосом, классифицируемых по основной белковой молекуле, выполняющей рецепторные функции. Наибольший интерес представляет NLRP3-инфламмосома, состоящая из NLRP3-каркаса, адапторного белка ASC [Apoptosis-associated speck-like CARD (Caspase-recruitment domaine) – containing protein] и каспазы 1. Мутациями гена, кодирующего белок NLRP3, обусловлено развитие КАПС, являющегося одной из наиболее изученных форм АВЗ, своего рода «модельной» аутовоспалительной патологией и определяемых как инфламмосомопатии [23]. Белок NLRP3, являющийся «платформой» для формирования инфламмосомы, состоит из домена LRR (Leucine-rich repeat) лейцин-обогащенных повторов, которые, как предполагается, выполняют собственно рецепторную функцию (а также функцию аутоингибиции), НАСНТ-домена и PYD-домена (Pyrine domane). Поскольку NLRP3-инфламмосома не имеет собственного каспаза-рекрутирующего домена (Caspase-recruitment domine – CARD), необходим адапторный белок ASC, который содержит в своем составе как PYD-домен, гомотипически взаимодействующий с PYD-доменом NLRP3, так и CARD, который обеспечивает привлечение прокаспазы 1 и превращение ее в активную каспазу. Каспаза 1 осуществляет расщепление про-ИЛ1 и про-ИЛ18, превращая их в активные формы соответствующих цитокинов. Таким образом, инфламмосома выполняет функцию центральной единицы процессинга, интегрируя информацию, получаемую от PAMP/DAMP, и транслируя эти «внешние» сигналы в сигналы «внутренние», т. е. активные молекулы ИЛ1 β и ИЛ18, осуществляющие запуск и регулирование про-

цессов воспаления [19, 22]. NLRP3 относится к семейству NOD (Nucleotid oligomerization domine) рецепторов (NLR), в отличие от TLR, воспринимающих сигналы не из внеклеточной, а из внутриклеточной среды. Суперсемейство NLR-рецепторов у человека включает 22 представителя, объединенных в 5 семейств: NLRA, NLRB, NLRC, NLRP и NLRX. Все представители этого суперсемейства включают в состав LRR- и NACHT-домены, а различия в строении молекул касаются прежде всего N-терминального конца: NLRA (NLR family acidic domain containing) содержит CARD-домен и трансактиваторный домен, NLRB — домен бакуловирусного ингибитора апоптоза, NLRC — CARD-домен, NLRP — пириновый домен (PYD).

Весьма важным вопросом является механизм активации инфламмасы. Существует небольшой список лигандов, которые могут взаимодействовать с сенсорными фрагментами LRR-домена NLR, к тому же взаимодействие это происходит достаточно медленно, а для ряда NLR-белков это взаимодействие не доказано. В силу этого должны существовать более общие механизмы активации инфламмасы, которые отражают изменение состава внутриклеточной среды под воздействием повреждающих факторов. К таким нарушениям внутриклеточного гомеостаза относятся электролитный дисбаланс с эфлюксом ионов калия и накопление активных форм кислорода, активные формы кислорода, лизосомальные ферменты. Особую роль отводят снижению концентрации калия в окружающем инфламмасому пространстве. К этому может привести активация пуринергического P2X7-рецептора, лигандом для которого служит АТФ. Данный рецептор объединен с ионным каналом, обуславливающим выход ионов калия из клетки. Изменение концентрации калия в клетке и повышение внеклеточного содержания АТФ являются для клетки сигналом повреждения мембраны, ответом на которое становится реакция воспаления, генерируемая посредством активации инфламмасы и выработки ИЛ1 β и ИЛ18, либо же, как крайний вариант, особая форма гибели клетки — пироптоз, объединяющая черты апоптоза и некроза [22]. Кроме инфламмасы, включающих в себя NLR-белки, существует инфламмама, содержащая в качестве «платформы» белок, отсутствующий в меланоме-2 (Absent in melanoma 2 — AIM2), и, весьма возможно, инфламмама на основе пирина — белка, мутация гена которого является причиной FMF. Необходимо также указать, что существуют «внеинфламматические» механизмы стимуляции экспрессии ИЛ1 β и ИЛ18.

Следует обратить особое внимание на то, что суперсемейство ИЛ1 включает в себя растворимые антагонисты ИЛ1 (ИЛ1Ра) и ИЛ36, которые способны взаимодействовать с соответствующим рецептором без активации эффекторных (down-stream) механизмов, ответственных за проведение сигнала и формирование соответствующего клеточного ответа на ИЛ1, а следовательно, блокируют ИЛ1-зависимое воспаление. Эти молекулы обеспечивают противовоспалительный эффект. С дефектом генов этих молекул связаны два аутовоспалительных синдрома: DIRA (Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist) и DITRA (Deficiency of Interleukin Thirty Six Receptor Antagonist) [7, 23].

Синдром DIRA является одним из самых тяжелых АВЗ, которое развивается в первые дни жизни ребенка

и включает в себя тяжелое общее состояние, сыпь по типу пустулеза, часто пустулезный псориаз или ихтиоз, язвы слизистой оболочки рта, поражение костей по типу очагов остеолиза — асептический остеомиелит, баллонное вздутие передних отделов ребер, множественный периостит длинных трубчатых костей, отек суставов (артрит). В последующем развивается полиорганная недостаточность, которая без лечения приводит к гибели пациентов вскоре после начала заболевания. Эта клиническая картина часто развивается при отсутствии лихорадки, но сопровождается выраженным повышением СОЭ и уровня СРБ. В основе развития заболевания лежит мутация гена *IL1RN*, расположенного на длинном плече 2-й пары хромосом. Тип наследования — аутомно-рецессивный [24–27].

Развитие синдрома DITRA обусловлено мутациями гена *IL36RN*, кодирующего молекулу растворимого антагониста ИЛ36. Указанный ген расположен на длинном плече 2-й пары хромосом. Тип наследования — аутомно-рецессивный [24–27]. Клиническая картина синдрома DITRA представлен генерализованным пустулезным псориазом в виде распространенной отечной эритемы кожи с множественными пустулами, высокой фебрильной лихорадкой и значительным повышением острофазовых маркеров в виде лейкоцитоза и повышения уровня СРБ. Заболевание чаще дебютирует в детском возрасте, но может впервые развиваться у взрослых. Интересно, что развитие пустулезного псориаза, клинически практически неотличимого от того, что имеется у пациентов с DITRA, а также при спорадических случаях, связан с мутацией другого гена молекул, ответственных за развитие воспаления, — *CARD14* (Caspase recruitment domain-containing protein 1), кодирующих соответствующий белок [6, 28]. *CARD14*-опосредованный пустулезный псориаз (*CARD14*-mediated pustular psoriasis — CAMPS) является аутомно-доминантным аутовоспалительным моногенным заболеванием, характеризующимся поражением кожи. Мутантный белок *CARD14* экспрессируется почти исключительно в кератиноцитах и приводит к гиперэкспрессии NF- κ B и активируемых им «провоспалительных» цитокинов [7, 29]. В целом, «псориазоподобные» высыпания могут встречаться в рамках трех моногенных АВЗ: DIRA, DITRA и CAMPS.

Наряду с кожными проявлениями, общими для ряда АВЗ являются воспалительные поражения костей — небактериальный остеомиелит. Данное поражение может встречаться в рамках полигенного (мультифакториального) АВЗ — хронического небактериального остеомиелита (Chronic Non-bacterial Osteomyelitis — CNO / Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis — CRMO) [30]. Патогенез заболевания связан с дисбалансом ИЛ1 β , ИЛ1Ра и ИЛ10, обладающих «антивоспалительной» активностью [30, 31]. Для диагностики этих заболеваний используются критерии и диагностический счет (табл. 1 и 2) [32, 33]. В качестве компонента клинической картины хронический небактериальный остеомиелит может иметь место при таком мультифакториальном заболевании, как синдром SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis), который рассматривается как эквивалент CNO у взрослых пациентов. Имеется тенденция рассматривать CNO и синдром SAPHO как представители спондилоартритов (SpA), которые, в свою очередь, относят к АВЗ [34]. Кроме того, небактериальный остеомиелит может быть одним из проявлений (в ряде

случаев — ведущим) таких моногенных АВЗ, как синдром DIRA и синдром Маджиды (Majeed syndrome) — моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена *LPIN2* (Lipin 2), характеризующееся ранним началом, дизэритропоэтической анемией, а иногда также лихорадкой и нейтрофильным дерматозом [35]. Также к наследственному моногенному варианту относится преимущественно «стоматологическое» АВЗ — херувизм, заболевание, обусловленное мутацией гена *SH3BP2* (SH3 domain binding protein 2) и передающееся по аутосомно-доминантному типу. Указанная мутация приводит к увеличению скорости фосфорилирования белков остеокластов (ОК), что способствует росту их числа и функциональной активности. Заболевание проявляется отеком щек, в результате чего лицо приобретает характерную форму, напоминающую лицо херувима с полостью средневековых европейских живописцев, что и дало название синдрому. Отмечается утолщение только нижней челюсти или обеих челюстей. Рентгенологически характерна резорбция челюстных костей с формированием больших многокамерных кист [36, 37]. Кроме того, небактериальный остеомиелит встречается при таком моногенном АВЗ, как PAPA-синдром

(Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, and Acne). PAPA-синдром — аутосомно-доминантное моногенное АВЗ, обусловленное мутацией гена *PSTPIP1/CD2BP1* (proline serine threonine phosphatase-interacting protein), расположенного на длинном плече 15-й пары хромосом и кодирующего белок 1-го типа, взаимодействующий с пролин-серин-треонин фосфатазой (proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1) [37].

Одним из важнейших достижений в клинко-генетическом изучении АВЗ стало понимание, что мутация одного и того же гена может быть связана с различными клиническими фенотипами, а также то, что очень сходный клинический фенотип может быть обусловлен мутациями разных генов. Было показано, что наряду с развитием рецидивирующего полисерозита с фебрильной лихорадкой и повышением острофазовых маркеров мутации гена *MEFV* (Mediterranean fever) могут быть связаны с клинической картиной, очень напоминающей палиндромный ревматизм, а также развитием ливедо-подобной васкулопатии с последующим изъязвлением кожи, рецидивирующих эритематозных кожных высыпаний и др. Существенным являлось и то, что, кроме обнаружения мутаций гена *MEFV*, эти пациенты хорошо отвечали на терапию колхицином, а ее отмена приводила к рецидиву заболеваний [39]. Примером фенотипического полиморфизма, связанного с мутацией одного гена, являются три разновидности КАПС, которые первоначально, до открытия их общей генетической природы, были описаны как самостоятельные заболевания. Однако все КАПС имеют ряд общих черт и в настоящее время рассматриваются как состояния, обусловленные мутацией гена *NLRP3* с нарастанием степени тяжести от FCAS (наиболее легкий вариант) до самого тяжелого, жизнеугрожающего варианта — синдрома CINCA/NOMID. Другим вариантом инфламмасомопатии является NLRC4 (NLR family, CARD domain containing 4) -ассоциированный АВЗ с рецидивирующими эпизодами синдрома активации макрофагов и энтероколитом [40, 41]. Это заболевание вызвано мутацией гена *NLRC4* и наследуется по аутосомно-доминантному типу. Данный ген кодирует белок, относящийся к NLR и участвующий в формировании инфламматомы NLRC4, отличной от NLRP3. Рецептор NLRC4 принимает участие в распознавании флагеллина или компонентов секреторной системы бактерий 3-го типа (Type three secretion system — TTSS), которую ряд грамотрицательных бактерий (*S. typhimurium*, *P. aeruginosa*) используют для инвазии в клетки хозяина [16, 42]. В патогенезе NLRC4-ассоциированного аутовоспалительного синдрома ведущее значение придает гиперпродукции ИЛ1β и, в большей степени, ИЛ18, которые синтезируются активированными тканевыми макрофагами. Следует отметить, что сывороточные уровни ИЛ18 при NLRC4-ассоциированном синдроме сопоставимы с теми, которые отмечаются при развитии синдрома активации макрофагов у пациентов с системным ЮИА, БСВ и инфекциями. Транскриптомный анализ показал гиперэкспрессию генов, ассоциированных с апоптозом, и дисрегуляцию генов, связанных с активацией макрофагов. У пациентов с NLRC4-ассоциированным синдромом отмечается повышение сывороточных уровней макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ), ИЛ12p40, ИЛ3, ИЛ6 и хемокинов CCL7 и CXCL12 [6]. Дебют заболевания приходится, как правило, на первое

Таблица 1 Диагностические критерии небактериального остеомиелита [31, 32]

Большие критерии	Малые критерии
1. Разрежение, деструкция костной ткани, остеолитизис, остеосклероз костей, периостальная реакция, выявляемые при рентгенологических исследованиях	1. Общее самочувствие страдает незначительно
2. Мультифокальное поражение скелета	2. Нормальные показатели острофазовых маркеров в крови или незначительные изменения СОЭ и уровня СРБ
3. Пальмарно-плантарный пустулез или псориаз	3. Длительность заболевания более 6 мес
4. Отрицательный результат посевов крови и содержимого, полученного при биопсии кости	4. Гиперостоз
	5. Ассоциированные аутоиммунные заболевания, кроме пальмарно-плантарного пустулеза и/или псориаза
	6. Наследственная отягощенность по аутоиммунным заболеваниям, АВЗ или хроническому небактериальному остеомиелиту
Для постановки диагноза достаточно двух больших критериев или одного большого в сочетании с тремя малыми критериями	

Таблица 2 Балльная шкала диагностики хронического небактериального остеомиелита [31, 33]

Симптомы	Баллы
Отсутствие изменений в анализе крови	13
Симметричность поражения	10
Очаги с краевым склерозом	10
Отсутствие лихорадки	9
Поражение позвонков, ключицы, грудины	8
Наличие не менее двух очагов, подтвержденных рентгенологически	7
СРБ ≥ 10 мг/л	6
Максимальный показатель	63
Число баллов, необходимое для диагностики СНО	≥ 39

полугодие жизни. Клиническая картина включает в себя рецидивирующие атаки системного воспаления с фебрильной лихорадкой, повторные эпизоды типичного синдрома активации макрофагов и воспалительного поражения кишечника. В активную фазу болезни не обязательно присутствие сразу всех вышеозначенных синдромов. Заболевание имеет плохой прогноз и без адекватного лечения как правило заканчивается фатально. В то же время атаки системного воспаления могут прекращаться спонтанно. В активную фазу, помимо фебрильной лихорадки, наблюдаются ухудшение общего состояния, спленомегалия, тошнота, рвота, диарея, респираторный дистресс-синдром, признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания с кровоизлияниями в различные, в том числе жизненно важные, органы (альвеолярные кровоизлияния, субарахноидальные геморрагии). При лабораторном обследовании отмечается значительное повышение уровней СРБ, ферритина, печеночных ферментов, триглицеридов, панцитопения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), снижение уровня фибриногена, выраженное снижение содержания естественных киллеров (ЕК-клеток). В биоптате костного мозга выявляется эритро- и миелофагоцитоз. При аутопсии обнаруживают инфильтрацию ЦНС активированными макрофагами (CD169+), в кишечнике — распространенный аутолиз, смешанная воспалительная инфильтрация, снижение высоты ворсинок.

С мутацией гена *MVK* (mevalonate kinase) ассоциируется развитие трех синдромов: собственно HIDS/MKD, крайне редкого синдрома мевалоновой ацидурии, для которого характерно полное отсутствие активности мевалонат-киназы и проявляющегося как выраженными признаками дизморфизма, тяжелым поражением ЦНС с задержкой психического развития, так и эпизодами системного воспаления. Третий синдром проявляется поражением кожи по типу диссеминированного порокератоза [28, 43].

Интересным примером того, как мутации разных генов вызывают формирование очень сходного фенотипа, являются AB3, ассоциированные с мутациями генов рецепторов цитокинов семейства ФНО: *TNFRSF1A* (tumor necrosis factor receptor 1) и *TNFRSF11A*. Мутации гена *TNFRSF1A* ассоциированы с классическим AB3 — синдромом TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome), существенными особенностями которого являются достаточно затяжные, по сравнению с другими AB3, эпизоды лихорадки и возможность дебюта во взрослом и даже пожилом возрасте. Его наиболее тяжелым осложнением является амилоидоз почек. Установлена ассоциация между типом мутации и риском амилоидоза: он существенно выше, когда мутация приводит к замене цистеиновых остатков. Связи цистеин — цистеин играют важную роль в формировании активных центров молекул, и замена цистеина в первичной структуре молекулы приводит к выраженному нарушению ее функции.

TNFRSF11A-ассоциированный периодический синдром впервые описан у ребенка со множественными пороками развития, сочетавшимися с дебютировавшей в период новорожденности периодической фебрильной лихорадкой, сопровождавшимися лимфаденопатией, макулезной сыпью, болями в животе и запорами. Молекулярно-генетический анализ выявил хромосомную пере-

стройку длинного плеча 18-й хромосомы в гетерозиготном состоянии. Именно в этом участке располагается ген *TNFRSF11A*, дупликация которого была выявлена у пациента. Поскольку именно этот ген, относящийся к семейству рецепторов ФНО, был наиболее вероятным среди генов, подвергшихся перестройке, как ген-кандидат, который мог обусловить развитие аутовоспалительного фенотипа, был проведен скрининг пациентов с периодическими лихорадками (не менее трех эпизодов) неясного генеза, имевшими продолжительность ≥ 7 дней и сопровождавшимися макулезной сыпью, увеличением лимфатических узлов и абдоминалгиями, на предмет наличия его мутаций. У двух пациенток, матери и дочери, была выявлена гетерозиготная мутация гена *TNFRSF11A*. Дебют заболевания пришелся на 10 и 18 лет. Клиническая картина включала лихорадочные эпизоды в сочетании с ознобами, сильными болями в животе (у одной из пациенток они послужили основанием для аппендэктомии), головными болями, тяжелой астенией, фарингитом, сухим кашлем, болями в грудной клетке, арталгиями, миалгиями. У одной из пациенток между атаками отмечено появление узловой эритемы, переднего увеита, артралгий/артритов коленных, локтевых и голеностопных суставов, утренней скованности. Другая пациентка имела стоматологические проблемы, связанные с нарушением формирования эмали зубов. Атаки сопровождались значительным повышением уровня СРБ. При лабораторном исследовании отмечено увеличение концентрации сывороточного уровня ИЛ18, ИЛ1 α , ФНО α и интерферона γ (ИФН γ). Лечение с использованием глюкокортикоидов (ГК) и колхицина было эффективно у одной из пациенток, но не привело к полному прекращению приступов [44].

Описано два варианта синдрома FCAS, клинически почти не различимых, но имеющих разные генетическую основу и механизмы развития. FCAS I типа является самой легкой разновидностью КАПС, обусловлен мутацией гена *NLRP3*, а ведущую роль в его развитии играет ИЛ1 β . FCAS II типа (гваделупская периодическая лихорадка) обусловлена мутацией гена *NLRP12*. Продукт данного гена — белок NLRP12 — в нормальном состоянии ингибирует активацию ядерного фактора транскрипции NF- κ B, который регулирует экспрессию генов многих «провоспалительных» цитокинов. Клиническая картина представлена индуцируемой холодом уртикарной сыпью, сопровождаемой повышением температуры, артралгиями, миалгиями, повышением уровней острофазовых белков.

Протеасомные болезни

Важнейшим этапом развития учения об аутовоспалении стало открытие так называемых «протеасомных» болезней. В настоящее время в число этих заболеваний входят три нозологические формы: синдром Накад-жо—Нишимура (японский аутовоспалительный синдром с липодистрофией — Nakajo-Nishimura syndrome, NNS, — OMIM 256040), хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры — CANDLE (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated temperature syndrome) и синдром суставных контрактур, мышечной атрофии, микроцитарной анемии и паникулит-ассоциированной липодистрофии — JMP (Syndrome of Joint contractures, Muscular atrophy, microcytic anemia and

Panniculitis-associated lipodystrophy — syndrome OMIM 613732) [8, 45–47]. Во многом история их изучения напоминает этапы истории изучения КАПС. Каждый из этих синдромов был описан как самостоятельная форма патологии, но впоследствии была установлена их общая генетическая природа — мутация гена *PSMB8*, расположенного на коротком плече 6-й пары хромосом. Интересно отметить, что фенотип CANDLE описан в ассоциации с мутациями генов других субъединиц протеасом: *PSMA* (Proteasome subunit alpha type) 3, *PSMB4* и *PSMB9*, а также с мутацией гена протеасом-ассоциированного белка *POMP* (Proteasome maturation protein) [48]. Клинические проявления протеасомных болезней суммированы в табл. 3 [8]. Изучение этих синдромов в рамках проблемы аутовоспаления стало этапным по ряду причин. Во-первых, в отличие от «классических» вариантов АВЗ — КАПС и др., при протеасомных болезнях имеет место принципиально другой механизм активации «цитокиновой» сети, который связан с «автографом» ИФН γ [49]. Полагают, что ИФН γ является ключевым цитокином в развитии данной патологии, который приводит к гиперэкспрессии генов других цитокинов, участвующих в формировании клинической картины данного заболе-

вания, а именно — хемокина CXCL (C-X-C motif chemokine) 10 (Interferon gamma-induced protein — IP-10), который способствует миграции Т-клеток в зону воспаления, а также хемокина CCL (C-C motif ligand) 2 (Monocyte Chemoattractant Protein — MCP-1), ИЛ6 и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [8, 50]. Развитие протеасомных болезней связано с мутацией гена, кодирующего белок, входящий в другой «супрамолекулярный» белковый цитоплазматический комплекс — протеасому, которая осуществляет протеолиз, сопровождающийся «нарезанием» множества пептидов, которые впоследствии образуют комплекс с молекулами HLA I класса [8, 50]. Кроме того, протеасомы функционально связаны с системой убиквитина, которая предотвращает накопление в цитоплазме белков с нарушенной укладкой, тем самым сохраняя «нормальный» протеом клетки. Убиквитин «метит» подобные «неправильные» белки, которые потом подвергаются разрушению в протеасомах. Наконец, одним из принципиальных фактов, открытых в процессе изучения этих АВЗ, является обнаружение аутоантител — АНФ и АНЦА [50]. Эти данные наглядно доказывают взаимосвязь системы врожденного и приобретенного иммунитета, отсутствие четко опреде-

Таблица 3 Клиническая характеристика протеасомных болезней

Проявления	Синдром Накадзо-Нишимото (NNS)	CANDLE	JMP-синдром
Возраст дебюта	2 мес – 8 лет	Первое полугодие жизни.	2 года – 12 лет
Общие проявления	Повторяющиеся атаки фебрильной лихорадки. Задержка физического развития. Дефицит массы тела	Повторяющиеся атаки фебрильной лихорадки. Задержка физического развития. Дефицит массы тела. Характерная форма тела с атрофией верхней половины и выступающим животом	Задержка физического развития. Дефицит массы тела. Лихорадка отсутствует
Поражение кожи и подкожной клетчатки	Узловатая эритема в форме кольца, ознобopodobные высыпания, появляющиеся в холодное время года. Фиолетовый отек век. Потеря подкожного жира верхней половины туловища	Пурпурная узловатая эритема в форме кольца, преимущественно на лице, кистях и стопах. Фиолетовый отек век. Потеря подкожного жира верхней половины туловища	Узловатые эритематозные высыпания, появляющиеся первоначально на лице и туловище, остающиеся после своего разрешения очаги атрофии подкожного жирового слоя и гиперпигментации. Потеря подкожного жира верхней половины туловища
Поражение мышц	Амиотрофия	Амиотрофия. Самолимитирующий миозит	Амиотрофия. Мышечная слабость
Поражение суставов	Удлинение и булабовидное утолщение дистальных фаланг пальцев кистей. Контрактуры суставов	Артралгии, артриты. Отек пальцев	Формирование множественных контрактур мелких и крупных суставов. Типичная деформация кистей с разгибательными контрактурами пястно-фаланговых суставов и сгибательными контрактурами проксимальных и дистальных межфаланговых суставов. Сгибательные контрактуры пальцев кистей. Отек кистей и стоп. Артрит
Поражение внутренних органов	Гепатоспленомегалия. Генерализованная лимфаденопатия. Нарушение проводимости сердца. Сердечная недостаточность	Гепатоспленомегалия. Генерализованная лимфаденопатия. Интерстициальный пневмонит. Нефрит. Эпидидимит	Гепатоспленомегалия. Запор. Множественные аномалии половых органов и нарушения полового развития
Поражение глаз	—	Конъюнктивит. Эписклерит	Конъюнктивит. Точечные помутнения роговицы
Поражение нервной системы	Кальцификация базальных ганглиев головного мозга. Слабоумие (у отдельных пациентов)	Кальцификация базальных ганглиев головного мозга. Асептический менингит	Судорожный синдром
Лабораторные данные	Повышение СОЭ. Гипохромная микроцитарная анемия. Повышение содержания гамма-глобулинов, IgG, IgE, снижение IgA. Появление аутоантител (АНФ, АТ к дсДНК) на поздней стадии заболевания	Повышение СОЭ. Значительное повышение СРБ. Гипохромная анемия. Нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитоз (у отдельных пациентов). Повышение АЛТ и АСТ. Появление аутоантител (АНФ, АНЦА) в низком титре на поздней стадии заболевания	Повышение СОЭ Тяжелая микроцитарная гипохромная анемия. Повышение содержания гамма-глобулинов

Примечание. АНФ — антинуклеарный фактор, дсДНК — двуспиральная ДНК, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

ленных границ между аутоиммунной и аутовоспалительной патологией и ставит вопрос об участии механизмов аутовоспаления в генезе заболеваний с определенно установленной аутоиммунной природой.

Другим, сравнительно недавно описанным моногенным ABC, в развитии которого участвует ИФН β , является синдром SAVI (STING-Associated Vasculopathy with onset in Infancy) — васкулопатия новорожденных, ассоциированная с мутацией гена, кодирующего белок STING (Stimulator of interferon gene), — аутовоспалительный синдром, обусловленный мутацией гена *TMEM* (transmembrane protein) 173, кодирующий белок — транскрипционный фактор STING, который является ключевым адапторным белком, который, связываясь с циклическим гуанозин-аденозин-монофосфатом (цГМФ), усиливает экспрессию гена *ИФН β* . ИФН β , в свою очередь, усиливает экспрессию ИФН-зависимых генов, в частности, гена *IP10*. STING регулирует связь между «сенсором» и ДНК, имеющей как чужеродное (вирусное, бактериальное) происхождение (например, РАР), так и возникающее в результате повреждения собственных клеток организма, с продукцией такого важного фактора неспецифической защиты, как ИФН. Функции сенсора выполняет чувствительная к ДНК цГМФ-синтетаза. Таким образом, STING является «контрольной точкой» формирования внутриклеточной сигнализации, опосредованной ИФН [51]. Заболевание отличается тяжестью, дебютирует в первые 8 нед жизни с тахипноэ или с сыпи в виде телеангиэктазий, пустул или пузырьков, располагающейся на щеках, носу, пальцах кистей и стоп, подошвах стоп, усиливается при воздействии холода, распространяясь на ушные раковины и участки конечностей, подвергающиеся трению, эволюционируя с формированием вторичных элементов в виде язв и корочек. Впоследствии у всех пациентов наряду с поражением сосудов наблюдаются рубцевание и деформация хряща ушных раковин, перфорация перегородки носа, дистрофия ногтей, резорбция костей дистальных фаланг пальцев кистей и стоп, гангрена дистальных фаланг, требующая хирургической ампутации. У большинства пациентов развиваются интерстициальное поражение легких и увеличение внутригрудных лимфатических узлов. У некоторых пациентов могут развиваться симметричный эрозивный серопозитивный по ревматоидному фактору (РФ) полиартрит, миозит и атрофия мышц. Наблюдаются лихорадка, повышение острофазовых маркеров (СОЭ, уровень СРБ). Иногда обнаруживаются АНЦА, антитела к фосфолипидам (АФЛ) [51, 52]. Лечение синдрома SAVI не разработано. В настоящее время проходит клиническое испытание ингибитора JAK-киназ. Теоретической основой для таких испытаний является установленная способность ингибиторов JAK блокировать транскрипцию гена *IFBN* [51].

Другим АВЗ, в число ведущих проявлений которого входит васкулопатия, является синдром дефицита аденозиндеаминазы 2 (Deficient of adenosine deaminase 2). Заболевание обусловлено мутацией гена *CECR* (Cat eye syndrome critical region protein) 1, расположенного на длинном плече 22-й пары хромосом и кодирующего фермент аденозиндеаминазу 2-го типа. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу [53, 54]. Клинические проявления заболевания напоминают узелковый полиартериит (УП). В одном из исследований, впервые выде-

ливших эту новую наследственную нозологию, критерием отбора было соответствие пациентов критериям PRES для УП [54]. Заболевание проявляется рецидивирующими атаками фебрильной лихорадки, сетчатым ливедо, гепатоспленомегалией, дигитальными некрозами пальцев кистей и стоп, ишемическим поражением гастроинтестинального тракта, артериальной гипертензией «почечного» генеза, артралгией, миалгией, развитием повторных ишемических инсультов. Первые эпизоды инсульта возникают в возрасте 3–5 лет, в период атак воспаления [54]. Атаки заболевания сопровождаются повышением уровней острофазовых маркеров. В начале заболевания развитие инсульта связывалось с обнаружением АФЛ, однако в дальнейшем у части пациентов был обнаружен волчаночный антикоагулянт. У многих пациентов отмечена гипогаммаглобулинемия с преимущественным снижением концентрации IgM, а также лимфопения. Возникновение лимфопении и гипогаммаглобулинемии ассоциировалось с развитием и рецидивированием бактериальных и вирусных инфекций.

Таким образом, протеасомные болезни и синдром SAVI являются представителями принципиального нового класса АВЗ — «интерферопатий». Другим представителем интерферопатий является синдром Айкарди–Гутьереса (Aicardi–Goutieres syndrome) — наследственная моногенная лейкодистрофия детского возраста, приводящая к гибели больного [49]. Типы «интерферопатий» представлены в табл. 4.

Открытие нового класса АВЗ — «интерферопатий» — имеет большое значение для ревматологии. При этих заболеваниях, в отличие от «классических» АВЗ, могут наблюдаться черты аутоиммунной патологии, проявляющиеся в гиперпродукции органонеспецифических аутоантител. В настоящее время установлено, что развитие классического аутоиммунного ревматического заболевания — системной красной волчанки (СКВ) — связано с гиперпродукцией ИФН I типа [55, 56]. Но оказалось также, что с мутациями ряда генов, ассоциированных с развитием интерферопатий, связано развитие семейных форм СКВ. Так, мутация гена эндонуклеазы *TREX1* (Three prime repair exonuclease 1) ассоциируется не только с интерферопатиями, но и с СКВ, причем возможен как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный механизм передачи. *TREX1*-ассоциированная СКВ выявляется у 0,2–2% больных во взрослой популяции СКВ [42, 49]. Другими генами интерферопатий, ассоциированных с развитием наследственных моногенных форм СКВ, являются *SAMHD1* (SAM domain and HD domain-containing protease; аутосомно-доминантный тип наследования) и *ASC5* (Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain 5). Кроме того, мутации генов *TREX1* и *SAMHD1* могут ассоциироваться с развитием *Lupus pernio* (ознобленная волчанка). Эти данные свидетельствуют о взаимосвязи аутовоспалительной и аутоиммунной патологии в рамках единого континуума иммуновоспалительных болезней [49].

К другой группе АВЗ относится энтероколит, обусловленный мутациями гена *IL10*, расположенного на длинном плече 1-й пары хромосом, а также генов, кодирующих β -цепь рецептора для ИЛ10 — *IL10RA* расположенного на длинном плече 11-й пары хромосом и β -цепь — *IL10RB*, расположенного на длинном плече 21-й пары хромосом [16]. ИЛ10 — «антивоспалительный» ци-

Таблица 4 Спектр «интерферопатий»

Заболевание	Ген	Тип наследования	Проявления
Синдром Айкарди–Гутьереса 1-го типа (AGS1)	<i>TREX1</i>	АР и АД	Прогрессирующая энцефалопатия с неонатальным началом, кальцификация базальных ганглиев, повышение лейкоцитов и ИФН α в спинномозговой жидкости в отсутствие врожденных инфекций
AGS2	<i>RNASEH2B</i>	АР	То же
AGS3	<i>RNASEH2C</i>	АР	То же
AGS4	<i>RNASEH2A</i>	АР	То же и черты дизморфизма
AGS5	<i>SAMHD1</i>	АР	Легкий AGS, язвы слизистой оболочки рта, деформирующая артропатия, церебральная васкулопатия, инсульт в раннем возрасте
AGS6	<i>ADAR</i>	АР и АД	«Классический» AGS и двусторонний некроз полосатого тела
AGS7	<i>IFIH1</i>	АД	«Классический» или легкий AGS, возможно бессимптомное носительство
Васкулопатия сетчатки с церебральной лейкодистрофией (RVCL)	<i>TREX1</i>	АД	Слепота, возникающая у взрослого, инсульт, двигательные нарушения, снижение когнитивных способностей, синдром Рейно, нарушение функций печени
Спондилоэпхондродисплазия (SPENCD)	<i>ACP5</i>	АР	Спондилоэпхондродисплазия, иммунная дисрегуляция и, в ряде случаев, комбинированный иммунодефицит
Синдром SAVI	<i>TMEM173</i>	АД	Системное воспаление, кожная васкулопатия, интерстициальное легочное воспаление
Протеасом-ассоциированные аутовоспалительные синдромы	<i>PSMB8</i>	АР	Аутовоспаление, липодистрофия, дерматоз, гипериммуноглобулинемия, контрактуры суставов (JMP-синдром), низкий рост
ISG15-дефицит	<i>ISG15</i>	АР	Кальцификаты головного мозга, судороги, предрасположенность к микобактериальным инфекциям
Синдром Синглтона–Мертена (SMS)	<i>IFIH1</i>	АД	Дисплазия зубов, кальцификаты аорты, скелетные аномалии, глаукома, псориаз
Атипичный синдром Синглтона–Мертена	<i>DDX58</i>	АД	Кальцификаты аорты, скелетные аномалии, глаукома, псориаз
Трихогепато-энтеритический синдром (THES)	<i>SKIV2L</i>	АР	Тяжелая диарея, аномалии волос (thrihorhexis nodosa), лицевой дизморфизм, в большинстве случаев – иммунодефицит

Примечание. АР – аутосомно-рецессивный путь наследования, АД – аутосомно-доминантный путь наследования.

токин, подавляющий «провоспалительные» сигналы, опосредуемые связыванием ФНО α с ФНО-рецепторами. При активации рецептора дальнейшее проведение сигнала внутрь клетки осуществляется с помощью STAT3 (Signal Transducer and Activator Transcription 3). Мутации гена самого цитокина или его рецептора нарушают активацию STAT3 и передачу ингибирующего «антивоспалительного» сигнала внутрь клетки, блокируя, таким образом, функционирование петли «отрицательной обратной связи», которая подавляет избыточную воспалительную реакцию, индуцируемую ФНО α и ИЛ12. Тип наследования – аутосомно-рецессивный, заболевание встречается очень редко, обычно у детей, рождающихся в результате родственных браков. Клиническая картина всех трех синдромов сходна и проявляется воспалительным поражением кишечника с ранним (на 1-м году жизни) дебютом заболевания. Для заболевания, обусловленного мутацией гена *IL10*, характерно развитие тяжелого энтероколита; для заболеваний, вызванных мутациями генов цепей рецептора для ИЛ10 – *IL10RA* и *IL10RB*, – характерно развитие тяжелого энтероколита с формированием кишечного-кишечных, кишечного-кожных, кишечного-вагинальных фистул, требующих повторных хирургических вмешательств, ректальных и периаанальных абсцессов, из которых высеивается *E. coli*. Отмечается поражение как толстого, так и тонкого кишечника с некоторым преобладанием поражения первого. Дефект *IL10RB* также сопровождается поражением кожи по типу хронического фолликулита. Лечение ГК, базисными противовоспалительными препаратами и ингибиторами ФНО α неэффективно. Имеются данные об эффективности трансплан-

тации стволовых гемопоэтических клеток. Следует подчеркнуть, что проблема аутовоспаления имеет тесную связь с изучением воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), и в первую очередь – с ранним (до 6-летнего возраста) и очень ранним (до 2-летнего возраста) началом [16]. Дебют заболевания в данном возрасте характерен именно для ВЗК наследственной моногенной природы. Заболевания, ассоциированные с мутациями генов *IL10*, *IL10RA* и *IL10RB*, являются лишь небольшой частью спектра моногенных ВЗК с очень ранним началом. Выявлено 58 генов, мутации которых вызывают фенотип, в который ВЗК входит либо как ведущее проявление, либо (чаще) как одна из составляющих клинической картины [16]. Другим примером таких заболеваний аутовоспалительной природы являются *NLRCA*- и *MVK*-ассоциированные заболевания.

Важнейшим фактом, демонстрирующим значение процессов аутовоспаления в развитии гастроэнтерологических заболеваний, является обнаружение связи мутаций гена *NOD2/CARD15*, который ассоциирован с развитием ранее упоминавшегося синдрома Блау и болезни Крона (БК) у пациентов как взрослого, так и детского возраста [9, 57]. С развитием БК ассоциируются главным образом следующие три мутации: R702W, R703C L1007fs [16]. Наличие в генотипе одной из указанных мутаций увеличивает риск развития БК в 1,5–4,3 раза, а двух – в 20–40 раз по сравнению с общей популяцией. Важно, что мутации, ассоциированные с БК, приводят к потере функции белка – продукта гена (мутации loss-of-function), а мутации, обуславливающие синдром Блау, – к усилению функции белка-продукта (мутации

gain-of-function) [16]. Таким образом, БК явилась одним из первых заболеваний, при котором показано значение дефектов врожденного иммунитета в развитии аутовоспаления.

Важной вехой изучения АВЗ явилось описание *HOIL*- (HBV-associated factor) и *PLCγ2*- (phospholipase C gamma 2) ассоциированных синдромов. С мутацией гена *PLCγ2* связано развитие синдрома APLAID (Autoinflammation PLCγ2-associated antibody deficiency and immune dysregulation syndrome), ассоциированного с мутацией гена фосфолипазы *Cγ2* (*ФЛСγ2*) — OMIM 614468 и PLAID (*PLCγ2*-associated antibody deficiency and immune dysregulation syndrome), имеющих ряд перекрестных проявлений, сочетающих в себе черты АВЗ и иммунодефицита. Оба заболевания наследуются по аутосомно-доминантному типу [58]. Ген *PLCγ2* расположен на длинном плече 16-й пары хромосом. Мутации, выявленные при синдромах APLAID и PLAID, расположены в SH2-доме, отвечающем за ингибиторный эффект. Интересно, что мутации при PLAID обуславливают подавление внутриклеточной сигнализации, а при APLAID — ее усиление [58]. ФЛСγ2 — фермент гемопоэтических клеток, участвующий в передаче ряда важных в регулировании иммунной системы сигналов. После активации рецепторов ФЛ расщепляет мембраносвязанный фосфолипид-фосфатидил-инозитол-4,5-бисфосфат на фосфатидил-инозитол-1,4,5-трифосфат (IP3) и диацилглицерол IP3, увеличивает уровень внутриклеточного кальция, а последний активирует протеинкиназу C — важный индуктор множества внутриклеточных путей активации [99]. Синдром APLAID развивается на 1-м году жизни, проявляется холодовой крапивницей, буллезными высыпаниями по типу эпидермолиза (могут быть в дебюте заболевания), сменяющимися везикуло-пустулезными высыпаниями, витилиго, целлюлитом, часто рецидивирующими синуситами, инфекциями респираторного тракта, неспецифическим интерстициальным пневмонитом и бронхоолитом, язвенным энтероколитом, артралгиями, артритом, воспалительным поражением глаз (маленькие волдырные высыпания вокруг роговицы в дебюте с последующим распространением на роговицу и изъязвлением, развитием глаукомы и катаракты) аутоиммунным тиреоидитом. При лабораторном исследовании отмечается снижение уровней IgM и IgA [58, 59]. При синдроме PLAID, в отличие от APLAID, нередко обнаруживается АНФ [60]. Лечение НПВП и ингибиторами ФНОα не эффективно, отмечается частичный ответ на ингибиторы ИЛ1 и хороший ответ на высокие дозы ГК.

С нарушением в системе убиквитина связан еще один недавно открытый АВС — синдром отупления. Убиквитин — высококонсервативный белок, присутствующий практически во всех клетках, основной, но, по-видимому, не единственной функцией которого является «маркировка» белков, которые подлежат разрушению в протеасоме. Кроме того, убиквитин, соединяясь с белками, способен также модулировать их функции. Отупления передается по аутосомно-рецессивному типу и обусловлена мутацией в гене *OTULIN/FAM150B* [61]. В клетках существует линейный убиквитинирующий сборный комплекс (Linear ubiquitination assembly complex — LUBAC), который генерирует MeT-1-связывающиеся линейные убиквитиновые цепи, играющие критическую роль в иммунной сигнализации и гибели клеток. Оту-

лин — деубиквитинаяза, которая отщепляет Met1-связанные цепи от молекул-мишеней, таких как основной модулятор NF-κB (NF-κB Essential Modulator — NEMO), адапторный белок NLRP3-инфламасомы — ASC и рецептор для ФНО I типа (TNFRI), что приводит к ограничению «провоспалительного» сигнала [61]. Все описанные мутации у пациентов с отуплением являются мутациями с «потерей функции». В результате подобных мутаций нарушается отщепление убиквитина от указанных молекул-мишеней. Следствием этого является избыточная функция NF-κB, TNFRI и NLRP3, что приводит к гиперэкспрессии «провоспалительных» цитокинов — ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ18 и ИФНγ. Заболевание описано пока у единичных пациентов. В ряде наблюдений имел место кровнородственный брак. Заболевание дебютирует в первые недели жизни. Основные проявления — лихорадка, кожные поражения в виде панникулита, липодистрофии, а также эритематозной сыпи, кожных образований по типу болезненных узелков, пустулезной сыпи, оставляющей рубцы. Отмечается задержка развития, описаны артралгии, артриты, диарея [61]. Отсутствие лечения может привести к гибели пациента. Определенный эффект наблюдается на фоне лечения ГК, ингибиторами ИЛ1 и ФНОα, но не у всех пациентов.

С нарушениями в системе убиквитинирования связан еще один недавно открытый АВС, обусловленный мутациями в гене *TNFAIP3* (ген ФНОα-индуцируемого протеина-3 — TNFα-induced protein-3), кодирующий белок под названием A20 [62, 63]. Этот белок является мощным ингибитором сигнального пути NF-κB. В клетках пациентов, мутантных по *TNFAIP3*, отмечается нарушение удаления K63-связанного убиквитина с молекул TRAF6 (TNF receptor associated factor 6), NEMO (NF-κB essential modulator) и RIP1 (Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1) после стимуляции ФНО. В результате мутации усиливается деградация ингибиторного компонента ИF-κB и ускоренная транслокация p65 NF-κB в ядро, что приводит к усилению экспрессии «провоспалительных» цитокинов. Кроме того, белок A20 является негативным регулятором NLRP3-инфламасомы, причем независимо от влияния на функции NF-κB. Заболевание передается по аутосомно-доминантному типу. Все известные мутации высокопенетрантны, связаны в первую очередь с «потерей функции» соответствующих генов [62]. Заболевание описано у представителей белой расы, а также у японцев [64, 65]. При болезни Бехчета (ББ), начавшейся во взрослом возрасте, подобная мутация была обнаружена только у одного пациента [62]. Клинические проявления заболевания очень сходны с ББ, но с ранним дебютом в детском возрасте. Заболевание проявляется рецидивирующими язвами слизистой оболочки рта и гениталий, увеитом, полиартритом. У отдельных пациентов описано поражение ЦНС, напоминающее таковое при СКВ, положительный тест «патергии». Имеются сообщения об эффективности ГК и ингибиторов ИЛ1 [62].

Описан еще один фенотип, связанный с мутацией гена *TNFAIP3* (Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3), включающий инсулинзависимый сахарный диабет, цитопению, гепатит, энтеропатию и интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ). Применение ГК, цитостатиков, ингибиторов ФНОα и анти-В-клеточного препарата ритуксимаба было неэффективным. Отмечено излечение при

трансплантации стволовых клеток. Все это вместе взятое подтверждает положение о том, что мутация одного гена может ассоциироваться с несколькими различными фенотипами заболевания [66].

К патологии системы убиквитина относится также врожденный дефицит *HOIL-1*, который передается по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется комбинацией признаков иммунодефицита в виде рецидивирующих бактериальных инфекций и проявлениями, характерными для аутовоспаления, — поражением мышц по типу амилопектиноза внутриклеточным скоплением гликогена, что выражается в миопатии и кардиомиопатии [67]. Подобное поражение мышц не описано ни при каком другом дефекте иммунитета. Этот синдром обусловлен мутациями гена *HOIL-1*, кодирующего гемоксидазный железорегулируемый протеин 2 убиквитин-лигазы-1 — один из компонентов комплекса LUBAC (Linear Ubiquitin Assembly Complex) [67].

Открытие и изучение таких синдромов, как DADA2, *HOIL-1* и APLAID, привлекло внимание к взаимоотношению АВЗ и первичных иммунодефицитных синдромов (ПИДС) [60, 68, 69]. Следует отметить, что АВЗ входят в классификацию ПИДС [70]. При всех кажущихся различиях, ПИДС и АВЗ имеют много общих черт — моногенную наследственную природу, раннее начало, полисистемность проявлений. Если наиболее типичным проявлением ПИДС являются тяжелые инфекции, то при АВЗ они наблюдаются редко. При ПИДС часто развиваются вторичные аутоиммунные нарушения, что не характерно для «классических» АВЗ. Тем не менее имеются данные, что у больных рядом АВЗ отмечаются частые пневмонии и гнойные инфекции. Для пациентов с синдромами DADA2 и APLAID характерны гипогаммаглобулинемия и учащение эпизодов инфекционных заболеваний, прежде всего респираторного тракта. При многих АВЗ — протеасомных болезнях, синдромах SAVI, DADA2 — в процессе течения заболевания (но не в дебюте) часто обнаруживаются аутоантитела (АНФ, АНЦА, аФЛ, РФ) [51, 53, 54, 58]. В то же время хроническое воспаление является характерной чертой многих ПИДС, например хронической гранулематозной болезни [60]. Воспалительное поражение кишечника и легких при ПИДС в настоящее время связывают с гиперфункцией врожденного иммунитета, отчасти как реакцию на присутствие в организме белков с нарушенной укладкой молекулы (unfolded protein response), или дефекты приобретенного иммунитета [16]. Все это указывает на то, что при АВЗ и ПИДС дефекты в одном из компонентов иммунной системы закономерно вызывают сдвиги в других ее звеньях.

Еще одно новое АВЗ, сочетающее в клинической картине признаки системного воспаления и множественные дефекты развития, — синдром, ассоциированный с мутацией гена *SLC29A3* (Solute Carrier Family 29 Member 3), кодирующий белок — человеческий уравнивающий нуклеозидный транспортер-3 (human Equilibrative Nucleoside Transporter 3 — hENT3) [71]. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу, встречается крайне редко, дебютирует на 1-м году жизни и проявляется эпизодами лихорадки, продолжающимися 7–10 дней. Развитие лихорадки сопровождается перикардитом, артралгиями, болями в животе, диареей, гепатоспленомегалией. У пациентов отмечается выраженная задержка фи-

зического и психомоторного развития, возникают множественные аномалии развития (треугольное лицо, крупная голова, птоз, экзофтальм, широко расставленные соски, пупочная грыжа, двусторонний крипторхизм, короткие квадратные ладони). Рентгенологическое исследование выявляет расширение ребер с костномозговой инфильтрацией, увеличение бедер с их искривлением, утолщение свода черепа во фронтальной и затылочной областях, умеренная брахицефалия. Важнейшим диагностическим признаком, отмечающимся практически у всех пациентов, является формирование Н-синдрома, названного так по первым буквам английских названий его компонентов: гиперпигментация (главным образом, в области крестца), гипертрихоз, гепатомегалия, нарушение работы сердца, потеря слуха (нейросенсорная тугоухость), гипогонадизм. В процессе эволюции заболевания развивается гистиоцитоз Розаи–Дорфмана (подкожные узелки в области щек), гистологически проявляющийся полиморфными инфильтратами, включающими большое количество гистиоцитов, а также лимфоциты и плазматические клетки. Поражение глаз представлено передним увеитом и глаукомой, приводящими к слепоте. Возможно развитие сахарного диабета. Атаки заболевания сопровождаются значительным повышением острофазовых маркеров (СОЭ и СРБ), которые снижаются, но не нормализуются в межприступный период, а также умеренным лейкоцитозом. У пациентов отмечается умеренное повышение уровней IgG и IgA. Типичной является тяжелая арегенераторная анемия. Лечение колхицином, ингибиторами ИЛ1 и ингибиторами ФНО α неэффективно. Отчетливый эффект оказывают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [71]. Данное тяжелое и редкое заболевание характеризуется сочетанием типичных воспалительных атак с множественными аномалиями развития и гистиоцитозоподобным поражением кожи, возможностью развития эндокринологических нарушений. Необходимо отметить, что мутации гена *SLC29A3* первоначально были описаны у пациентов с Н-синдромом, гистиоцитозом Файзалабада (Faisalabad), семейным гистиоцитозом синусов с массивной лимфаденопатией, синдромом пигментного гипертрихоза с инсулинзависимым сахарным диабетом, которые не сопровождались воспалительными проявлениями (периодическая лихорадка и т. д.) [57, 71]. Таким образом, эта ситуация напоминает ту, что имеет место при мутации гена *MVK*, с которыми ассоциируются три фенотипа, один из которых сопровождается как атаками воспаления, так и выраженными пороками развития (мевалоновая ацидурия), а еще один — диссеминированный порокератоз — не имеет признаков системного воспаления. Это является еще одной иллюстрацией положения о том, что мутация одного гена приводит к формированию различных «воспалительных» и «невоспалительных» фенотипов и обусловлена плейотропностью функции гена, участвующего в различных процессах и затрагивающего различные метаболические пути.

За пределами менделирующих наследственных заболеваний: мультифакториальные (полигенные) аутовоспалительные заболевания

Крайне интересной и важной нозологией в ряду АВЗ является синдром PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis), или синдром

Маршалла, по имени автора, описавшего его в 1987 г. [57, 72–74]. Это заболевание интересно не только своей относительно более высокой частотой по сравнению большинством других АВЗ. Синдром PFAPA представляет собой заболевание с явно аутовоспалительным фенотипом, четкой периодичностью атак лихорадки, как при «классических» моногенных АВЗ, но при этом конкретного мутантного гена при PFAPA не выявлено. В то же время многочисленными исследованиями показано, что синдром PFAPA не является исключительно спорадическим заболеванием — ряд исследователей показали семейное накопление случаев указанного заболевания. Так, при обследовании родителей 84 пациентов с PFAPA из разных стран семейный анамнез имелся у 38 (45%), в 29 случаях пораженными членами семьи были либо братья/сестры, либо родители пациентов [75]. В другом исследовании (итальянская популяция) семейный анамнез имел место в 14% случаев, что сопоставимо с результатами изучения семейного анамнеза пациентов с типичными моногенными АВЗ — FMF и MKD/HIDS [76]. В длительном проспективном исследовании на основании данных одного центра семейная отягощенность отмечалась в 78% наблюдений [77]. По данным международного регистра, семейный анамнез отмечался у 1/4 всех пациентов [64]. Высказывалась гипотеза об ассоциации PFAPA с мутациями гена *SPAG7*, но мутации указанного гена выявлялись лишь у единичных пациентов с клинической картиной данного синдрома [64, 65]. Существует значительное число работ, выявлявших у пациентов с синдромом PFAPA мутации в генах, наблюдавшиеся при других АВЗ. Исследования носительства мутаций гена *MEFV* у пациентов с PFAPA в популяции с высокой распространенностью FMF дали противоречивые результаты [78–80]. Наиболее полное и хорошо спланированное исследование генетической основы PFAPA провели швейцарские исследователи [65]. Их исследование базировалось на изучении родословных и генома 68 пациентов из 14 семей. При анализе родословных отмечено наследование по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью и влиянием средовых факторов (50%). В то же время отдельные семьи с PFAPA демонстрировали аутосомно-доминантную модель полной пенетрантностью, а другие — аутосомно-рецессивный вариант наследования. В специально исследованном авторами гене *SPAG7* мутации не обнаруживались ни у одного пациента. При исследовании гена *MEFV* у двух пациентов выявлены гетерозиготные полиморфизмы I591T и F425Y с неизвестными функциональными свойствами, в одной из семей выявлены низкопенетрантные мутации E148Q у двух больных и у них же выявлена низкопенетрантная мутация Q703K гена *NLRP3*. В то же время низкопенетрантный вариант гена *NLRP3* — V198Q — имелся у ряда здоровых представителей исследованных семейств и не выявлялся у пораженных [65]. Мы наблюдали пациента — носителя указанной мутации, имевшего клиническую картину, очень близкую к PFAPA. В другой семье у пациентов выявлялась низкопенетрантная мутация гена *TNFRSF1A R121Q*. Но точно такая же мутация выявлена у его здоровой сестры. Кроме того, выявлены мутации и функционально значимые полиморфизмы в генах *NLRP*, *NLRP2*, *NLRP4*, *NLRP10*, *NLRP11*, *NLRP12* и *NLE4*, но их частота в исследуемой группе не превышала популяционную, или такие же мутации/полимор-

физмы выявлялись у здоровых родственников пациентов. У 8 пациентов выявлены редкие полиморфизмы в гене *CARD8*. По одному пациенту имели редкие полиморфизмы в генах *NLRC4* и *NOD1*. Интересно, что большинство мутаций указанных генов располагалось в NACHT-домене, имеющем решающее значение в олигомеризации и формировании инфламмасомы. Таким образом, моногенная природа синдрома PFAPA маловероятна [65]. При исследовании цитокинов у пациентов с PFAPA в одних исследованиях показано значительное повышение уровней ИЛ1β, ИЛ6, ФНОα и ИФНγ, а в других — повышение уровня ИЛ6 при нормальных уровнях ИЛ1β, ФНОα и ИФНγ [81]. В японском исследовании во время атаки отмечалось повышение уровня ИЛ18, ИЛ6 и ИФНγ при нормальной концентрации ИЛ1β и ФНОα [82]. Несмотря на эти противоречия, наиболее ярким доказательством ведущей роли ИЛ1β при PFAPA является быстрый и выраженный эффект ингибиторов ИЛ1 [83].

В целом синдром PFAPA интересен как модель для иллюстрации активно разрабатываемой концепции, которая делит АВЗ на моногенные, о которых говорилось выше, и олигогенные, примером которых и является синдром PFAPA, причиной которых является не мутация одного гена, а наличие сочетания функционально значимых полиморфизмов в генах молекул системы врожденного иммунитета. Для характеристики этих состояний предложен термин «суммарное провоспалительное бремя», которое применимо для таких заболеваний, как ББ и БК [84]. «Суммарное провоспалительное бремя» обуславливает неадекватное по длительности воспаление в ответ на воздействия «провоспалительных» факторов внешней среды.

С момента появления термина «аутовоспаление» прошло 18 лет. По выражению М. Gattorno и А. Martini, учение об АВЗ вступило в «подростковый возраст». Спектр моногенных АВЗ достаточно велик и продолжает расширяться [6]. Особое значение имеет учение об аутовоспалении для ревматологии. Многие классические ревматические заболевания, такие как системный ЮИА, БСВ, АС, ныне рассматриваются как аутовоспалительные. Можно ожидать от учения об аутовоспалении множества новых открытий, которые принципиально изменят понимание основ функционирования системы иммунитета, патофизиологии различных заболеваний и дадут возможность создания принципиально новых методов терапии.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА

- Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы. Учебно-методическое пособие. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012 [Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. *Autovospalitel'nye zabolevaniya i sindromy. Uchebno-metodicheskoe posobie* [Auto-inflammatory diseases and syndromes. Teaching guide]. Moscow: IMA-PRESS; 2012 (In Russ.)].
- Кузьмина НН, Федоров ЕС, Салугина СО, Мовсисян ГР. Аутовоспалительные заболевания у детей — современный взгляд на проблему. Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):63-75 [Kuz'mina NN, Fedorov ES, Movsisyan GR, Salugina SO. Autoinflammatory diseases — modern view on the problem. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):63-75 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-144
- Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:621-68. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627
- Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН. Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (CAPS). Современная ревматология. 2016;10(2):4-11 [Salugina SO, Fedorov ES, Kuz'mina NN. Current approaches to diagnosis, treatment, and monitoring in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):4-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-4-11
- Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН и др. Аутовоспалительные заболевания в ревматологии — российский опыт. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):271-80 [Salugina SO, Fedorov ES, Kuz'mina NN, et al. Autoinflammatory diseases in rheumatology: Russian experience. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):271-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-271-280
- Gattorno M, Martini A. Beyond the NLRP3 Inflammasome. Autoinflammatory Diseases Reach Adolescence. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1137-47. doi: 10.1002/art.37882
- Toutoui I, Galeotti C, Rossi-Semerano L. The expanding spectrum of rare monogenic autoinflammation diseases. *Orphanet J Rare Diseases*. 2013;8:132.
- Федоров ЕС. Протеасомные болезни — новый раздел аутовоспалительной патологии. Современная ревматология. 2013;(4):38-46 [Fedorov ES. Proteasomal diseases are a new branch of autoinflammatory pathology. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;(4):38-46 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2437
- Федоров ЕС, Каменец ЕА, Раденска-Лоповок СГ и др. Синдром Блау или саркоидоз с ранним началом. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016;95:86-95 [Fedorov ES, Kamenets EA, Radenska-Lopovok SG, et al. Blau syndrome or early-onset sarcoidosis. *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2016;95:86-95 (In Russ.)].
- Canna SW, Goldbach-Mansky R. New monogenic autoinflammatory diseases — a clinical overview. *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):387-94. doi: 10.1007/s00281-015-0493-5
- Syuiji Takei. Systemic JIA as an Autoinflammatory Disease. *Inflammat Regenerat*. 2011;31:52-65. doi: 10.2492/inflammregen.31.52
- Vaster SJ, Kuis W, Grom A. Systemic JIA. New Developments in Understanding of the Pathophysiology and Therapy. *Best Pract Clin Rheumatol*. 2009;23:655-64. doi: 10.1016/j.berh.2009.09.003
- Efthimiou P, Nandini Moorthy L, Mavragani CP, et al. Adult Onset Still's Disease and Autoinflammation. *Intern J Inflammat*. 2012;Article ID 964751. doi: 10.1155/2012/964751
- Perez-Fernandez OM, Mantilla RD, Cruz-Tapias P, et al. Spondyloarthropathies in Autoimmune Disease and Vice Vera. *Autoim Dis*. 2012;Article ID736384. doi: 10.1155/2012/736384
- Punzi L, Scanu A, Ramonda R, Oliviero F. Gout as autoinflammatory disease: new mechanisms for more appropriated treatment targets. *Autoimm Rev*. 2012;12:66-71. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.024
- Bianco AM, Girardelly M, Tommasini A. Genetics of inflammatory bowel diseases from multifactorial to monogenic forms. *World J Gastroenterol*. 2015;21:12296-310. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.12296
- Lachman HJ, Quartier P, So A, et al. The Emerging Role of Interleukine-1 β in Autoinflammatory Diseases. *Arthritis Rheum*. 2011;63:314-324. doi: 10.1002/art.30105
- Недоспасов СА. Врожденный иммунитет и его механизмы. Москва: Научный мир; 2012 [Nedospasov SA. *Vrozhdennyi immunitet i ego mekhanizmy* [Congenital immunity and its mechanisms]. Moscow: Nauchnyi mir; 2012 (In Russ.)].
- Ozkurede VU, Franchi L. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Immunol*. 2011;167:382-90. doi: 10.1111/j.1365.2011.04535
- Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The Interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013;39:1003-18. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010
- Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
- De Torre-Mingueta C, Mesa del Castillo P, Pelegrin P. The NLRP3 and Pyrin Inflammasomes: Implications in the Pathophysiology of Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:43. doi: 10.3389/fimmu.2017.00043
- Goldbach-Mansky R, Kastner DL. Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implications for common illnesses. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1141-51. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.016
- Aksentijevich I, Masters SL, Fergusson PD, et al. An autoinflammatory disease with Deficiency of the Interleukin-1-Receptor Antagonist. *N Engl J Med*. 2009;360:2426-37. doi: 10.1056/NEJMoa0807865
- Reddy S, Jia S, Geoffrey R, et al. An autoinflammatory disease due to homozygous deletion of the IL1RN locus. *N Engl J Med*. 2009;360:2438-44. doi: 10.1056/NEJMoa0809568
- Stenerson M, Dufendach K, Aksentijevich I, et al. The first case of compound heterozygous IL1RN mutations causing deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 2011;63:4018-22. doi: 10.1002/art.30565
- Jesus AA, Osman M, Silva CA, et al. A novel mutation of IL1RN in the deficiency of interleukin-1 receptor antagonist syndrome. Description of two unrelated cases from Brazil. *Arthritis Rheum*. 2011;63:4007-17. doi: 10.1002/art.30588
- Drenth JP, Guisset L, Grateau G, et al. Mutation in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Nat Genet*. 1999;22:178-81. doi: 10.1038/9696
- Jordan CT, Cao L, Roberson ED, et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Genet*. 2012;90:784-95. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.03.012
- Stern SH, Fergusson PJ. Autoinflammatory Bone Diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(4):735-49. doi: 10.1016/j.rdc.2013.05.002
- Копчак ОЛ, Костик ММ, Мушкин АЮ. Хронический небактериальный («стерильный») остеомиелит в практике детского ревматолога, современные подходы к диагностике и лечению: обзор литературы и анализ собственных данных. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 4):5-18

- Вопросы современной педиатрии. 2016;15(1):33-44 [Kopchak OL, Kostik MM, Mushkin AY. Chronic non-bacterial ("sterile") osteomyelitis in the practice of pediatric rheumatology, modern approaches to diagnosis and treatment: a review of the literature and analysis of its own data. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2016;15(1):33-44 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1498
32. Jansson AF, Renner ED, Ramser J, et al. Classification of non-bacterial osteitis retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology*. 2007;46:154-60. doi: 10.1093/rheumatology/kel190
 33. Jansson A, Muller TH, Gileria L, et al. Clinical score of non-bacterial osteitis in children and adults. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1152-9. doi: 10.1002/art.24402
 34. Generali E, Bose T, Selmi C, et al. Nature versus nurture in the spectrum of rheumatic diseases: Classification of spondyloarthritis as autoimmune or autoinflammatory. *Autoimmun Rev*. 2018;17(9):935-41. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.002
 35. Ferguson P, Chen S, Tayeh M, et al. Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *Med Genet*. 2005;42:551-7. doi: 10.1136/jmg.2005.030759
 36. Ueki Y, Tiziani V, Santanna C, et al. Mutations in the gene encoding c-Abl-binding protein SH3BP2 cause cherubism. *Nat Genet*. 2001;28:125-6. doi: 10.1038/88832
 37. Papadaki ME, Lietman SA, Levine M, et al. Cherubism: best clinical practice. *Orphanet J of Rare Diseases*. 2012;7(Suppl 1):S6. doi: 10.1186/1750-1172-7-S1-S6
 38. Smith EJ, Allantaz F, Bennett L, et al. Clinical, Molecular, and Genetic Characteristics of PAPA Syndrome: A Review. *Current Genomics*. 2010;11:519-27. doi: 10.2174/138920210793175921
 39. Ben-Chetrit E, Peleg H, Aamar S, Heyman SN. The spectrum of MEFV clinical presentations – is it familial Mediterranean fever only? *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1455-9. doi: 10.1093/rheumatology/kep296
 40. Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, et al. Mutation of NLRC4 causes a syndrome enterocolitis and autoinflammation. *Nat Genet*. 2014;46:1135-9. doi: 10.1038/ng.3066
 41. Canna SW, Almeida de Jesus A, Gouni S, et al. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*. 2014;46:1140-6. doi: 10.1038/ng.3089
 42. Lo MS. Insights Gained From the Study of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2018;9:1278. doi: 10.3389/fimmu.2018.01
 43. Haas D, Hoffmans GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:13-8. doi: 10.1186/1750-1172-1-13
 44. Jeru I, Cochet E, Duquesnoy P, et al. Involvement of TNFRSF11A Molecular Defects in Autoinflammatory Disorders. *Arthritis Rheum*. 2014;66:2621-7. doi: 10.1002/art.38727
 45. Agarwal AK, Xing C, De Martino GN. PSMB8 encoding the $\beta 5i$ proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome. *Am J Hum Genet*. 2010;87:866-72. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.10.031
 46. Liu Y, Ramot Y, Torrolo A, et al. Mutation in Proteasome Subunit β Type 8 cause Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis With Lipodystrophy and Elevated Temperature With Evidence of Genetic and Phenotypic Heterogeneity. *Arthritis Rheum*. 2012;64:895-907. doi: 10.1002/art.33368
 47. Garg A, Hernandez MD, Sousa AB, et al. An autosomal recessive syndrome of joint contracture, muscular atrophy, microcytic anemia and panniculitis-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:E58-63. doi: 10.1210/jc.2010-0488
 48. Brehm A, Liu Y, Sheikh A, et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest*. 2016;126:795. doi: 10.1172/JCI86020
 49. Volpi S, Picco P, Caorsi R, et al. Type I interferonopathies in pediatric rheumatology. *Pediatr Rheum*. 2016;14:35. doi: 10.1186/s12969-016-0094-4
 50. Arima K, Kinoshita A, Mishima H, et al. Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo – Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(36):14914-9. doi: 10.1073/pnas.1106015108
 51. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. Activated STING in a Vascular and Pulmonary Syndrome. *New Engl J Med*. 2015;371(6):507-18. doi: 10.1056/NEJMoa1312625
 52. Chia J, Eroglu FK, Özen S, et al. Failure to thrive, interstitial lung disease, and progressive digital necrosis with onset in infancy. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:186-9. doi: 10.1016/j.jaad.2015.10.007
 53. Zhou Q, Ombrello AK, Zavialov A, et al. Early-Onset Stroke and Vasculopathy Associated with Mutation in ADA2. *New Engl J Med*. 2014;370:911-20. doi: 10.1056/NEJMoa1307361
 54. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, et al. Mutant Adenosine Deaminase 2 in a Polyarteritis Nodosa Vasculopathy. *New Engl J Med*. 2014;370:921-31. doi: 10.1056/NEJMoa1307362
 55. Thorlacius GE, Wahren-Herlenius M, Rönnblom L. An update on the role of type I interferons in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(5):471-81. doi: 10.1097/BOR.0000000000000524
 56. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1662-75. doi: 10.1093/rheumatology/kew431
 57. Molho-Pessach V, Lerer I, Abelovich D, et al. The H syndrome is caused by mutation in the nucleoside transporter hENT. *Am J Hum Genet*. 2008;83:101-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.09.013
 58. Zhou Q, Lee GS, Brady J, et al. A hypermorphic missense mutation in PLCG2, encoding phospholipase $\text{C}\gamma 2$, causes a dominantly inherited autoinflammatory disease with immunodeficiency. *Am J Hum Genet*. 2012;91:713-20. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.08.006
 59. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:135-47. doi: 10.1038/nrrheum.2013.174
 60. Giannelou A, Zhou Q, Kastner DL. When less is more: primary immunodeficiency with an autoinflammatory kick. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14:491-500. doi: 10.1091/ACI.0000000000000117
 61. Zhou Q, Yu X, Demirkaya E, et al. Biallelic hypomorphic mutations in linear ubiquitinase define otulipenia, an early-onset autoinflammatory disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113:10127-32. doi: 10.1073/pnas.1612594113
 62. Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, et al. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early onset autoinflammatory syndrome. *Nat Genet*. 2016;48:67-73. doi: 10.1038/ng3459
 63. Shigemura T, Kaneko N, Kobayashi N, et al. Novel heterozygous C243Y A20/TNFAIP3 gene mutation is responsible for chronic inflammation in autosomal dominant Behcet's disease. *RMD Open*. 2016;2:e000223. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000223
 64. Bens S, Zichner T, Stütz AM, et al. SPAG7 is a candidate gene for the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy (PFAPA) syndrome. *Genes Immun*. 2014;15:190-4. doi: 10.1038/gene.2013.73
 65. Di Giola S, Bedoni N, von Scheven-Gete A, et al. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Scient Rep*. 2015;10200. doi: 10.1038/srep10200
 66. Duncan CJA, Dinnigan E, Theobald R, et al. Early onset autoimmune disease due to a heterozygous loss-of-function mutation in TNFAIP3(A20). *Ann Rheum Dis*. 2017. pii: annrheumdis-2016-210944. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210944
 67. Boisson B, Laplanche E, Prando C, et al. Immunodeficiency, autoinflammation and amylopectinosis with inherited HOIL-1 and LUBAC deficiency. *Nat Immunol*. 2012;13:1178-86. doi: 10.1038/ni2457

68. Щербина АЮ. Аутовоспалительные заболевания — взгляд иммунолога. Современная ревматология. 2015;9(1):48-54 [Shcherbina AYU. Autoinflammatory diseases: An immunologist's view. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):48-54 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-48-54
69. Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat Rev Rheumatol*. 2017;14(1):7-18. doi: 10.1038/nrrheum.2017.19
70. Al-Herz W, Bousgiha A, Casanova JL Primary Immunodeficiency Diseases: An Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2014;225:162.
71. Melki I, Lambot K, Couloigner V, et al. Mutation of the SLC29A3 Gene: A New Cause of a Monogenic Autoinflammatory Condition. *Pediatrics*. 2013;131:e1308 doi: 10.1542/peds.2012-2255
72. Marshall GS, Edwards KM, Butter Y, et al. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110:43. doi: 10.1016/S0022-3476(87)80285-8
73. Таточенко ВК, Федоров АМ, Бакрадзе МД и др. Синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита (синдром Маршалла). Вопросы современной педиатрии. 2003;2(6):42-5 [Tatochenko VK, Fedorov AM, Bakradze MD, et al. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenitis (Marshall syndrome). *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2003;2(6):42-5 (In Russ.)].
74. Майданник ВГ. Современные аспекты синдрома периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом (синдрома Маршалла) у детей. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2013;3(3):63-74 [Maidannik VG. Modern aspects of periodic fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenitis (Marshall syndrome) in children. *Mezhdunarodnyi Zhurnal Pediatrii, Akusherstva I Ginekologii*. 2013;3(3):63-74 (In Russ.)].
75. Cochard M, Clet J, Le L, et al. PFAPA syndrome is not sporadic disease. *Rheumatology*. 2010;49:1984-7. doi: 10.1093/rheumatology/keq187
76. Hofer M, Pillet P, Cochard M-M, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome cohort: Description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology*. 2014;53:1125-9. doi: 10.1093/rheumatology/keq460
77. Perko D, Dabeljak M, Toplak N, Avcin T. Clinical Features and Genetic Background of the Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis: a Single Center Longitudinal Study of 81 Patients. *Mediat Inflamm*. 2015:Article ID 563876. doi: 10.1155/2015/293417
78. Padeh S, Berezniak N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr*. 1999;135:98-101. doi: 10.1016/S0022-3476(99)70335-5
79. Dagan E, Gershoni-Baruch R, Khatib I, et al. MEFV, TNF1rA, CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol Int*. 2010;30:633-6. doi: 10.1007/s00296-009-1037-x
80. Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, et al. The familial Mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome. *Sem Arthritis Rheum*. 2011;40:467-72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.06.009
81. Kraszewska-Glomba B, Matkowska-Kocjan A, Szenborn L. The Pathogenesis of Periodic fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis syndrome: A Review of Current Research. *Mediat Inflamm*. 2015:Article ID 563876. doi: 10.1155/2015/563876
82. Yamazaki T, Hokibara S, Shigemura T, et al. Markedly elevated CD64 expression on neutrophils and monocytes are useful for diagnosis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome during flares. *Clin Rheum*. 2014;33:677-83. doi: 10.1007/s10067-014-2542-1
83. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:7148-53. doi: 10.1073/pnas.1103681108
84. Toutoui I. Inheritance of autoinflammatory diseases: shifting paradigms and nomenclature. *J Med Genet*. 2013;50:349-59. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-101577