

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2018;
56
(Прил. 4)

R h e u m a t o l o g y S c i e n c e & P r a c t i c e

Учредители: Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»,
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Главный редактор

Е.Л. Насонов – д.м.н., профессор, академик РАН,
Москва, Россия

Заместитель главного редактора

В.И. Мазуров – д.м.н., профессор, академик РАН,
Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь

В.Н. Амирджанова – д.м.н., Москва, Россия

Научный редактор

Ю.А. Олюнин – д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

E.L. Nasonov – Academician of the Russian Academy of
Sciences, Professor, DM, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

V.I. Mazurov – Academician of the Russian Academy of
Sciences, Professor, DM, St. Petersburg, Russia

Executive secretary

V.N. Amirdzhanova – DM, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin – DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

З.С. Алекберова – д.м.н., профессор, Москва, Россия
Е.Н. Александрова – д.м.н., Москва, Россия
Л.И. Алексеева – д.м.н., Москва, Россия
Л.П. Ананьева – д.м.н., профессор, Москва, Россия
Р.М. Балабанова – д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.А. Баранов – д.м.н., профессор, Ярославль, Россия
Б.С. Белов – д.м.н., Москва, Россия
Е.А. Галущко – д.м.н., Москва, Россия
Л.Н. Денисов – д.м.н., Москва, Россия
Д.Е. Каратеев – д.м.н., Москва, Россия
Н.Н. Кузьмина – д.м.н., профессор, Москва, Россия
Ю.В. Муравьев – д.м.н., профессор, Москва, Россия
И.П. Никишина – к.м.н., Москва, Россия
Т.В. Попкова – д.м.н., Москва, Россия
Т.М. Решетняк – д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.В. Смирнов – д.м.н., Москва, Россия
Н.А. Шостак – д.м.н., профессор, Москва, Россия
Ш. Эрдес – д.м.н., профессор, Москва, Россия

Иностранные члены редколлегии:

Т. Бардин – профессор, Париж, Франция
Р.Ф. ван Волленховен – профессор, Стокгольм, Швеция
А. Гаспарян – профессор, Бирмингем, Великобритания
М.И. Гойчева – доцент, София, Болгария
Н. Дамьянов – профессор, Белград, Сербия
М. Кутоло – профессор, Генуя, Италия
Дж.С. Смолен – профессор, Вена, Австрия
Е. Файст – ассистент профессора, Берлин, Германия
А.А. Ароян – к.м.н., Ереван, Армения
Ч.Т. Баймухамедов – д.м.н., Шымкент, Казахстан
Л.Г. Гроппа – д.м.н., профессор, Кишинев, Молдова
Н.И. Гусейнов – д.м.н., профессор, Баку, Азербайджан
Б.Г. Исаева – д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан
Е.Ю. Картвелишвили – д.м.н., профессор, Тбилиси, Грузия
О.В. Лобаченко – к.м.н., Бишкек, Кыргызстан
Н.А. Мартусевич – д.м.н., Минск, Беларусь
М.З. Ризамухамедова – д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан
Ё.У. Саидов – д.м.н., Душанбе, Таджикистан
Г.А. Тогизбаев – д.м.н., Алматы, Казахстан

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova – Professor, DM, Moscow, Russia
E.N. Aleksandrova – DM, Moscow, Russia
L.I. Alekseeva – DM, Moscow, Russia
L.P. Anan'eva – Professor, DM, Moscow, Russia
R.M. Balabanova – Professor, DM, Moscow, Russia
A.A. Baranov – Professor, DM, Yaroslavl, Russia
B.S. Belov – DM, Moscow, Russia
E.A. Galushko – DM, Moscow, Russia
L.N. Denisov – DM, Moscow, Russia
D.E. Karateev – DM, Moscow, Russia
N.N. Kuz'mina – Professor, DM, Moscow, Russia
Yu.V. Murav'ev – Professor, DM, Moscow, Russia
I.P. Nikishina – PhD, Moscow, Russia
T.V. Popkova – DM, Moscow, Russia
T.M. Reshetnyak – Professor, DM, Moscow, Russia
A.V. Smirnov – DM, Moscow, Russia
N.A. Shostak – Professor, DM, Moscow, Russia
Sh. Erdes – Professor, DM, Moscow, Russia

Foreign members of the Editorial Board:

T. Bardin – Professor of Medicine, Paris, France
R. van Vollenhoven – Professor of Medicine, Stockholm, Sweden
A. Gasparyan – Professor of Medicine, Birmingham, UK
M.I. Goicheva – Associate Professor, Sofia, Bulgaria
N. Damianov – Professor of Medicine, Belgrade, Serbia
M. Cutolo – Professor of Medicine, Genoa, Italy
J.S. Smolen – Professor of Medicine, Vienna, Austria
E. Feist – Professor Assistant, Berlin, Germany
A.A. Aroyan – PhD, Yerevan, Armenia
Ch.T. Baimukhamedov – MD, Shymkent, Kazakhstan
L.G. Groppa – Professor, MD, Kishinev, Moldova
N.I. Guseinov – Professor, MD, Baku, Azerbaijan
B.G. Isaeva – Professor, MD, Almaty, Kazakhstan
E.Yu. Kartvelishvili – Professor, MD, Tbilisi, Georgia
O.V. Lobachenko – PhD, Bishkek, Kyrgyzstan
N.A. Martusevich – MD, Minsk, Belarus
M.Z. Rizamukhamedova – Professor, MD, Tashkent, Uzbekistan
Yo.U. Saidov – MD, Dushanbe, Tajikistan
G.A. Togizbaev – MD, Almaty, Kazakhstan

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

- Е.И. Алексеева, Москва, Россия
- В.В. Бадюкин, Москва, Россия
- А.И. Дубиков, Владивосток, Россия
- И.А. Зборовская, Волгоград, Россия
- А.Е. Каратеев, Москва, Россия
- В.Н. Коваленко, Киев, Украина
- В.И. Коненков, Новосибирск, Россия
- Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия
- А.М. Лила, Москва, Россия
- Г.В. Лукина, Москва, Россия
- В.И. Макарова, Архангельск, Россия
- Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия
- Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия
- В.П. Павлов, Москва, Россия
- С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия
- А.П. Ребров, Саратов, Россия
- Я.А. Сигидин, Москва, Россия
- Н.Ф. Сорока, Минск, Беларусь
- В.Н. Сороцкая, Тула, Россия
- Т.М. Черных, Воронеж, Россия
- Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия
- С.С. Якушин, Рязань, Россия

EDITORIAL BOARD:

- E.I. Alekseyeva, Moscow, Russia
- V.V. Badokin, Moscow, Russia
- A.I. Dubikov, Vladivostok, Russia
- I.A. Zborovskaya, Volgograd, Russia
- A.E. Karateev, Moscow, Russia
- V.N. Kovalenko, Kiev, Ukraine
- V.I. Konenkov, Novosibirsk, Russia
- N.I. Korshunov, Yaroslavl, Russia
- A.M. Lila, Moscow, Russia
- G.V. Lukina, Moscow, Russia
- V.I. Makarova, Arkhangelsk, Russia
- L.V. Menshikova, Irkutsk, Russia
- E.N. Otteva, Khabarovsk, Russia
- V.P. Pavlov, Moscow, Russia
- S.G. Radenska-Lopovok, Moscow, Russia
- A.P. Rebrov, Saratov, Russia
- Ya.A. Sigidin, Moscow, Russia
- N.F. Soroka, Minsk, Belarus
- V.N. Sorotskaya, Tula, Russia
- T.M. Chernykh, Voronezh, Russia
- N.P. Shilkina, Yaroslavl, Russia
- S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

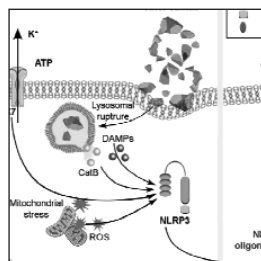


Фото на обложке:
Насонов Е.Л.
«Роль интерлейкина 1
в развитии заболеваний
человека».
Механизмы активации
NLRP3-инфламмосомы

Издательская группа АРР:
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А
Тел.: главный редактор (499) 614-4490
ответственный секретарь (499) 614-4285
зав. редакцией
Вера Николаевна Калмыкова
(499) 614-4490
e-mail: cancelar@irramn.ru
При перепечатке ссылка на журнал
обязательна.

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации в Государственном
комитете РФ по печати ПИ № 77-1738
от 14.02.2000 г.

Архив журнала «Научно-практическая
ревматология» в сети Интернет:
<http://www.rheumatolog.ru>
<http://www.elibrary.ru>
<http://www.rheumat-journal.ru>
<http://rsp.ima-press.net>

Научно-практическая ревматология,
2018;56(Прил. 4):1-48

© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»
Тел.: (495) 926-7814

Отпечатано в типографии «Логан»

Тираж — 3000 экз.

Подписано в печать 7.02.2019

Подписной индекс в агентстве «Роспечать» 36 896

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации
основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.
Журнал включен в реферативную базу Scopus

СОДЕРЖАНИЕ

Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI в.	5
<i>Фёдоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н.</i>	
Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека	19
<i>Насонов Е.Л.</i>	
Роль интерлейкина 1 в развитии атеросклероза	28
<i>Насонов Е.Л., Попкова Т.В.</i>	
Применение канакинумаба при болезни Стилла взрослых	35
<i>Насонов Е.Л.</i>	
Применение канакинумаба при подагре.	41
<i>Елисеев М.С., Насонов Е.Л.</i>	

C O N T E N T S

Development of the doctrine of auto-inflammatory diseases in the XXI century	5
<i>Fedorov E.S., Salugina S.O., Kuzmina N.N.</i>	
The role of interleukin 1 in the development of human diseases	19
<i>Nasonov E.L.</i>	
Role of interleukin 1 in the development of atherosclerosis	28
<i>Nasonov E.L., Popkova T.V.</i>	
Therapy with canakinumab for adult-onset Still's disease	35
<i>Nasonov E.L.</i>	
Therapy with canakinumab for gout	41
<i>Eliseev M.S., Nasonov E.L.</i>	

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, инфламмосомах и их роли в развитии АВЗ, а также об интерфернопатиях 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; инфламмосомы; протеасомы; интерфернопатии.

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 Маджида (Madjeed'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 ретиноевой 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 domain) – 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), NACHT-домена и PYD-домена (Pygine domain). Поскольку NLRP3-инфламмосома не имеет собственного каспаза-рекрутирующего домена (Caspase-recruitment domain – 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 инфламмосомы. 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 инфламмосом, 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 инфламмосому 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 сигналами повреждения мембраны, ответом на которое становится реакция воспаления, генерируемая посредством активации инфламмосомы и выработки ИЛ1 β и ИЛ18, либо же, как крайний вариант, особая форма гибели клетки – пироптоз, объединяющая черты апоптоза и некроза [22]. Кроме инфламмосом, включающих в себя NLR-белки, существует инфламмосома, содержащая в качестве «платформы» белок, отсутствующий в меланоме-2 (Absent in melanoma 2 – AIM2), и, весьма возможно, инфламмосома на основе пирина – белка, мутация гена которого является причиной FMF. Необходимо также указать, что существуют «внеинфламмосомные» 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 – аутосомно-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 – аутосомно-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 аутосомно-доминантным аутовоспалительным моноорганным 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 полостями 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 клинико-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 инфламмасоматии 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 придают 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 геморагии). 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 АВЗ, ассоциированные с мутациями генов рецепторов цитокинов семейства ФНО: *TNFRSF1A* (tumor necrosis factor receptor 1) и *TNFRSF11A*. Мутации гена *TNFRSF1A* ассоциированы с классическим АВЗ – синдромом TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome), существенными особенностями которого являются достаточно затяжные, по сравнению с другими АВЗ, 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, оставляющие после своего разрешения очаги атрофии подкожного жирового слоя и гиперпигментации. Потеря подкожного жира верхней половины туловища
Поражение мышц	Амиотрофия	Амиотрофия. Самолимитирующийся миозит	Амиотрофия. Мышечная слабость
Поражение суставов	Удлинение и булавовидное 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 – аспаратаминотрансфераза, 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 АВЗ, 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 клеточек 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 geraiг 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 prote; 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
Спондилоэнохондродисплазия (SPENCD)	<i>ACP5</i>	АР	Спондилоэнохондродисплазия, 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 Синглетона–Мертена (SMS)	<i>IFIH1</i>	АД	Дисплазия зубов, кальцификаты аорты, скелетные аномалии, глаукома, псориаз
Атипичный синдром Синглетона–Мертена	<i>DDX58</i>	АД	Кальцификаты аорты, скелетные аномалии, глаукома, псориаз
Трихогепато-энтеритический синдром (THES)	<i>SKIV2L</i>	АР	Тяжелая диарея, аномалии волос (trihorhexis 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 перианальных 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 *NLRC4*- 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 *PLC γ 2*- (phospholipase C gamma 2) ассоциированных синдромов. С мутацией гена *PLC γ 2* связано развитие синдрома APLAID (Autoinflammation PLC γ 2-associated antibody deficiency and immune dysregulation syndrome), ассоциированного с мутацией гена фосфолипазы *C γ 2* (*ФЛС γ 2*) – OMIM 614468 и PLAID (*PLC γ 2-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 *PLC γ 2* расположен на длинном плече 16-й пары хромосом. Мутации, выявленные при синдромах APLAID и PLAID, расположены в SH2-домеине, отвечающем за ингибиторный эффект. Интересно, что мутации при PLAID обуславливают подавление внутриклеточной сигнализации, а при APLAID – ее усиление [58]. ФЛС γ 2 – фермент гемопоэтических клеток, участвующий в передаче ряда важных в регулировании иммунной системы сигналов. После активации рецепторов ФЛ расщепляет мембраносвязанный фосфолипид-фосфатидил-инозитол-4,5-бифосфат 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 бронхолитом, 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 ФНО α 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 ABC – синдром отулипени. 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. Отулипения передается по аутосомно-рецессивному типу и обусловлена мутацией в гене *OTULIN/FAM150B* [61]. В клетках существует линейный убиквитирующий 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 – деубиквитиназа, которая отщепляет MeT1-связанные цепи от молекул-мишеней, таких как основной модулятор NF- κ B (NF- κ B Essential Modulator – NEMO), адапторный белок NLRP3-инфламмосомы – ASC и рецептор для ФНО I типа (TNFR1), что приводит к ограничению «провоспалительного» сигнала [61]. Все описанные мутации у пациентов с отулипенией являются мутациями с «потерей функции». В результате подобных мутаций нарушается отщепление убиквитина от указанных молекул мишеней. Следствием этого является избыточная функция NF- κ B, TNFR1 и NLRP3, что приводит к гиперэкспрессии «провоспалительных» цитокинов – ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ12, ИЛ18 и ИФН γ . 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 ФНО α , но не у всех пациентов.

С нарушениями в системе убиквитинирования связан еще один недавно открытый ABC, обусловленный мутациями в гене *TNFAIP3* (ген ФНО α -индуцируемого протеина-3 – TNF α -induced protein-3), кодирующий белок под названием A20 [62, 63]. Этот белок является мощным ингибитором сигнального пути NF- κ B. В клетках пациентов, мутантных по *TNFAIP3*, отмечается нарушение удаления K63-связанного убиквитина с молекул TRAF6 (TNF receptor associated factor 6), NEMO (NF- κ B essential modulator) и RIP1 (Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1) после стимуляции ФНО. В результате мутации усиливается деградация ингибиторного компонента ИF- κ B и ускоренная транслокация p65 NF- κ B в ядро, что приводит к усилению экспрессии «провоспалительных» цитокинов. Кроме того, белок A20 является негативным регулятором NLRP3-инфламмосомы, причем независимо от влияния на функции NF- κ B. 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 ФНО α 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 шеи), 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 *NLEA4*, 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 инфламмосомы. 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 криоупирин-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/art37882
- Toutou 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. *Pediatrics. 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
- Syujii Takei. Systemic JIA as an Autoinflammatory Disease. *Inflammat Regenerat*. 2011;31:52-65. doi: 10.2492/inflammatgen.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. Spondiloarthropathies 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. *Vrozhdennyyi 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-Minguela 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, Fergussan 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, Ferguson 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.

- 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 Peditrii*. 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/ke1190
 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, Torreló 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 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, Bousfiha 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 Peditrii*. 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 Peditrii, 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/ket460
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: 10.1115/2015/293417
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: 10.1115/2015/563876
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. Toutou I. Inheritance of autoinflammatory diseases: shifting paradigms and nomenclature. *J Med Genet*. 2013;50:349-59. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-101577

Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека

Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@iramn.ru

Contact: Eugeny Nasonov; nasonov@iramn.ru

Поступила 28.10.18

Иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ) человека в зависимости от преобладающих механизмов активации иммунитета разделяются на две основные категории: аутоиммунные и аутовоспалительные. Предполагается, что гиперпродукция «провоспалительного» и иммунорегуляторного цитокина – интерлейкина 1 (ИЛ1) – во многом определяет «перекрест» между механизмами, лежащими в основе аутоиммунитета и аутовоспаления, при многих ИВЗ. В обзоре рассматриваются роль ИЛ1 в патогенезе ИВЗ, в первую очередь связанных с активацией NLRP3-инфламмосомы, и терапевтические перспективы ингибции ИЛ1β с использованием моноклональных антител к ИЛ1β – канакинумаба. Изучение роли ИЛ1 в регуляции взаимодействия между врожденным (активация TLR, инфламмосомы) и приобретенным (Th1- и Th17-типы иммунного ответа) иммунитетом и эффективности ингибиторов ИЛ1 может иметь важное значение в плане расшифровки патогенетических механизмов ИВЗ и разработки новых подходов к персонализированной терапии.

Ключевые слова: иммуновоспалительные заболевания; интерлейкин 1; инфламмосома; канакинумаб.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 4):19–27.

THE ROLE OF INTERLEUKIN 1 IN THE DEVELOPMENT OF HUMAN DISEASES

Nasonov E.L.^{1,2}

Human immuno-inflammatory diseases (IID), depending on the predominant mechanisms of immune activation, are divided into two main categories: autoimmune and autoinflammatory. It is assumed that hyperproduction of "proinflammatory" and immunoregulatory cytokine-interleukin 1 (IL 1) largely determines the "intersection" between the mechanisms underlying autoimmunity and autoinflammation in many IID. This review discusses the role of IL1 in the pathogenesis of IID, primarily those associated with the activation of NLRP3-inflammasome, and therapeutic perspectives of IL1β inhibition with monoclonal antibodies to IL1β – canakinumab. The study of the IL1 role in the regulation of interactions between innate (TLR activation, inflammasome) and adaptive (Th1 – and Th17-types of immune response) immunity and the efficacy of IL1 inhibitors may be important in terms of decoding the pathogenetic mechanisms of IID and the development of new approaches to personalized therapy.

Keywords: immunoinflammatory diseases; interleukin 1; inflammasome; canakinumab.

For reference: Nasonov EL. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(Suppl. 4):19–27 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-19-27

По современным представлениям, иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ) человека в зависимости от преобладающих механизмов активации иммунитета разделяются на две основные категории: аутоиммунные и аутовоспалительные [1] (табл. 1). В то же время между аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями много общего в отношении как спектра клинических проявлений, так и «триггерных» внешнесредовых, эпигенетических и генетических факторов, медиаторов воспаления, тканевого повреждения и подходов к фармакотерапии [2]. Предполагается, что гиперпродукция «провоспалительного» и иммунорегуляторного цитокина – интерлейкина 1 (ИЛ1) – во многом определяет «перекрест» между механизмами, лежащими в основе иммунопатогенеза аутоиммунитета и аутовоспаления, при многих ИВЗ [3–5].

ИЛ1 – основной представитель этого семейства цитокинов, включающего 11 молекул: ИЛ1α, ИЛ1β, рецепторный антагонист ИЛ1 (ИЛ1Ра), ИЛ18, ИЛ33, четыре изоформы ИЛ36 (ИЛ36α, ИЛ36β, ИЛ36γ, ИЛ36Ра), ИЛ37 и ИЛ38, которые обладают как «провоспалительными», так и «антивос-

палительными» эффектами и играют важную роль в дифференцировке, поляризации и функции клеток, регулирующих реакции врожденного и приобретенного иммунитета [6–11] (табл. 2). ИЛ1α и ИЛ1β имеют слабую аминокислотную гомологию, но сходную вторичную структуру и биологические функции. Гены *ИЛ1α* и *ИЛ1β* локализируются напротив друг друга на 2-й хромосоме. Важнейшей общей чертой ИЛ1α и ИЛ1β является то, что они вначале транслируются как неактивные (или слабо активные) «пробелки», для достижения оптимальной биологической активности которых необходимо ферментное расщепление. Сигнализация ИЛ1-цитокинов опосредуется семейством ИЛ1-рецепторов, которые образуют по крайней мере 4 гетеродимерных сигнальных комплекса, связывающихся соответственно с ИЛ1, ИЛ18, ИЛ33 и ИЛ36. В то же время семейство рецепторов ИЛ1 включает различные молекулы, которые «интерferируют» с ИЛ1-зависимой сигнализацией на различных уровнях, что в целом обеспечивает очень строгий и тонкий контроль ИЛ1-индуцированного воспалительного ответа. К этим ингибиторным молекулам относятся ИЛ1Ра,

Таблица 1 Общая характеристика аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний

Показатель	Аутовоспалительные заболевания	Аутоиммунные заболевания
Иммунные нарушения	Врожденный иммунитет	Приобретенный иммунитет > врожденный иммунитет
Основные клетки	Нейтрофилы, макрофаги	T- и B-клетки>макрофаги
Роль аутоантител	Нет	Да
Клинические признаки	Рецидивирующие приступы лихорадки и «стерильного» самолимитирующего воспаления	Хроническое прогрессирующее (не разрешающееся) воспаление
Патогенез	Активация TLR, инфламмосомы; ИЛ1>ИЛ6>ФНО α	Нарушение T- и B-клеточной толерантности ФНО α =ИЛ6>ИЛ1, а также ИЛ17, ИЛ12, ИЛ23 и др.
Генетические факторы	Гены инфламмосомы и цитокинов	Главный комплекс совместимости класса, гены цитокинов
Терапевтические мишени	ИЛ1>ИЛ6>ФНО α	T- и B-клетки, ФНО α , ИЛ6, ИЛ1, ИЛ12/23p40, ИЛ17, JAK-киназы

ИЛ36Ra и ИЛ38, рецепторные цепи, содержащие модифицированный сигнальный домен, интерферирующий с сигнальным адаптером, действующие как негативные регуляторы – TIR8 (Toll/ИЛ1P8), ИЛ1PacPb (ИЛ1P accessory protein b) и два «ложных» (decoy) рецептора – ИЛ1PPI и ИЛ18BP (IL18 binding protein).

Связывание ИЛ1 β и ИЛ1P типа I приводит к изменению его конформации, что, в свою очередь, вызывает рекрутирование второй рецепторной цепи ИЛ1PacP (IL1 receptor accessory protein I), необходимой для формирования функционально активного сигнального комплекса ИЛ1P. В дальнейшем тримерный ИЛ1P-комплекс посредством C-терминального Toll и ИЛ1-подобного (TIR) доменов рекрутирует Myd88 (myeloid differentiation primary response gene 88), который также подвергается олигомеризации, способствующей взаимодействию с IRAK4 (IL1 receptor-associated kinase-4) и образованию так называемого MyDosome (Myd88-IRAK4-IRAK2 DD) комплекса, выполняющего роль «платформы» для фосфорилирования IRAK4, IRAK2 и IRAK1. В свою очередь, фосфорилирование IRAK приводит к рекрутированию и олигомеризации TRAF6 (TNF receptor associated factor 6), ведущей к активации широкого спектра сигнальных молекул: NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), p (protein) 38, JNK (c-Jun N-терминальной киназы), ERK (extracellular signal-regulated kinase) и MAPK (mitogen-activated protein kinase), регулирующих синтез многих воспалительных и метаболических медиаторов. Еще одним лигандом ИЛ1P является уникальный компонент регуляции синтеза ИЛ1 – ИЛ1Pa, который предотвращает неконтролируемую ИЛ1-зависимую сигнализацию. Наряду с ИЛ1Pa, ИЛ1-зависимая активация клеток регулируется ИЛ1P типа II (вторая цепь ИЛ1P), который, в отличие от ИЛ1P1, обладает преимущественно «супрессорной» активностью, так как имеет короткий внутрицитоплазматический участок, не обладающий способностью индуцировать внутриклеточную сигнализацию. Этот рецептор выполняет роль молекулярной «ловушки» (trap), поскольку мембраносвязанная форма ИЛ1PPI конкурирует с ИЛ1P1 за связывание с ИЛ1 β , а растворимая форма ИЛ1PPI усиливает ингибиторный эффект ИЛ1Pa. Экспрессия ИЛ1PPI преимущественно наблюдается на M2-макрофагах («антивоспалительный» субтип макрофагов) и T-регуляторных клетках (T_{рег}). Примечательно, что глюкокортикоиды (ГК) и цитокины Th2-типа (ИЛ4 и ИЛ13) усиливают экспрессию ИЛ1PPI, что в определенной степени объясняет их «антивоспалительную» активность. Кроме того, экспрессия, синтез и сигнализация ИЛ1 регулируются на трансляционном и посттрансляци-

онном уровнях и рассматриваются как наиболее специфичная и сложная система регуляции «контрольных точек» (checkpoints) системы цитокинов.

Среди членов семейства ИЛ1 лучше всего изучены эффекты ИЛ1 β , который индуцирует синтез других «провоспалительных» цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α) и ИЛ6 и др., хемокинов, низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксид азота и простагландин – ПГ), экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках (ЭК), стимулирует гранулопоэз. Наряду с собственно «провоспалительными» эффектами ИЛ1 β участвует в регуляции приобретенного иммунного ответа, опосредованного Th1- и Th17-клетками, которым придают ключевое значение в развитии классических ИВЗ [12, 13]: стимулирует «антиген-презентирующую» функцию макрофагов и дендритных клеток (ДК); наряду с ИЛ23 активирует специфические субпопуляции иммунных клеток: ILC3 (innate lymphoid cells – ILC), γ д T-клетки, естественные киллерные клетки (ЕК-клетки), которые синтезируют ИЛ17 и ИЛ22 [14], а также тучные клетки; регулируют активацию субпопуляции Th1-клеток, экспрессирующих CD161 (killer cell lectin-like receptor subfamily B member 1) и функционально связанных с Th17-клетками. Охарактеризованы многочисленные деструктивные и катаболические эффекты ИЛ1 β : активация внеклеточных матриксных ферментов (агреканаза, коллагеназа и др.) хондроцитами, вызывающими деструкцию хряща суставов; подавление синтеза протеогликана и образование коллагена; стимуляция дифференцировки остеокластов (ОК) из мононуклеарных клеток-предшественников, вызывающих костную резорбцию, опосредуемую TNFSF11 (TNF ligand superfamily member 11), который более известен как RANKL (receptor-activator of NF- κ B ligand). Наконец, гиперпродукция ИЛ1 ассоциируется с развитием разнообразных «общих» «конституциональных» симптомов, которые определяются как восприятие болезни (sickness behavior). Стимулируя синтез ПГ в гипоталамусе, ИЛ1 β индуцирует лихорадку, участвует в развитии «воспалительной» и «нейропатической» боли, вызывает потерю аппетита, депрессию, недомогание, социальную дезадаптацию, медленноволновой (slow-wave) сон, снижает расходование энергии и др. [15, 16].

Как и другие «провоспалительные» медиаторы, наряду с участием в развитии воспаления ИЛ1 выполняет важнейшую физиологическую функцию, связанную с формированием противоифекционного иммунитета, в первую очередь к кандидозной инфекции и некоторым внутриклеточным бактериям (*Salmonella*, *Listeria*, *Mycobacterium tuberculosis*) [9].

Таблица 2 Номенклатура и функциональная активность членов семейства ИЛ1

Название	Субсемейство	Рецептор	Ко-рецептор	Антагонист/ ингибиторный рецептор	Функция	Секреторный сигнальный пептид	Протеолитическая активация/ инактивация	Ферменты	Высвобождение при гибели клеток	Экспрессия
ИЛ1 α	ИЛ1	ИЛ1RI	ИЛ1PacP	ИЛ1Pa, ИЛ1P2	Провоспа- лительная Алармин Th17-тип иммунного ответа	Нет	Активная мембрано- связанная форма и растворимый предшественник, активирующийся протеазами	Кальпаин Химаза Нейтрофильная эластаза Гранзим В	Да	Кератиноцит Тимус Гепатитцит Клетка эндотелия Фибробласт Эпителиальная клетка Моноцит Макрофаг ДК В-клетка
ИЛ1 β	ИЛ1	ИЛ1RI	ИЛ1PacP	ИЛ1Pa ИЛ1P2	Провоспа- лительная Антимик- робная резистентность Th17-тип иммунного ответа	«	Образуется как неактивный про-ИЛ1, активирующийся протеазами	Каспаза 1 (активация инфламмосомы) Каспаза 8 (неканоническая активация) Нейтрофильная эластаза Протеиназа 3 Химаза Катепсин G	«	Моноциты Макрофаги ДК В меньшей степени В-клетки, ЕК-клетки
ИЛ18	ИЛ18	ИЛ18P α	ИЛ18P β	ИЛ18BP	Провоспа- лительная Th1-тип иммунного ответа	«	Образуется как неактивный про-ИЛ18, активирующийся протеазами	Каспаза 1 (активация инфламмосомы) Гранзим В Химаза	«	Конституци- ональная экспрессия Моноциты Интерстициальные Эпителиальные клетки
ИЛ33	ИЛ1	ST2L (ИЛ1PL1)	ИЛ1PacP	Растворимый ST2	Провоспа- лительная Th1-тип иммунного ответа	«	Может активироваться или инактиви- роваться при расщеплении	Активация: катепсин G, химаза, нейтрофильная эластаза Инактивация: каспаса 3 и 7	«	Эпителиальные клетки кожи, легких, кишечника, адипоциты, эндотелий, раковые клетки
ИЛ36 α	ИЛ36	ИЛ36P (ИЛ1Prp2)	ИЛ1PacP	ИЛ36Pa	Провоспа- лительная (кожа, легкие)	«	Расщепление для оптимальной активности	Не известно	Не известно	Моноциты, Т- и В-клетки, селезенка, костный мозг, миндалины, лимфатические узлы, кожа
ИЛ36 β	ИЛ36	ИЛ36R (ИЛ1Prp2)	ИЛ1PacP	ИЛ36Pa	Провоспа- лительная	«	То же	« «	« «	Моноциты, Т- и В-клетки, селезенка, сердце, легкие, яички, толстый кишечник, нейроны, глиальные клетки
ИЛ36 γ	ИЛ36	ИЛ36P (ИЛ1Prp2)	ИЛ1PacP	ИЛ36Pa	«	«	« «	« «	Кератиноциты, подвергнутые апоптозу	Эпителиальные клетки, моноциты, макрофаги, Т-клетки. Синтез ИЛ36 индуцируется в кератиноцитах после активации ФНО α
ИЛ1RA	Не определено	ИЛ1RI	–	Не определено	Антивоспа- лительная	Да	Нет	Не определено	Да	Обычно синтезируется клетками, экспрессирующими ИЛ1 (моноциты, макрофаги, ДК, нейтрофилы, ЭК
ИЛ36RA	ИЛ36	ИЛ36P (ИЛ1Prp2)	Блокирование рекрути- рования ИЛ36RAcP	Не определено	«	Нет	Да	Нейтрофильная эластаза	Не известно	Конститутивная экспрессия на кератиноцитах, присутствует в моноцитах, В-клетках, ДК, коже, клетках мозга, почек, сердца

Название	Субсемейство	Рецептор	Ко-рецептор	Антагонист/ ингибиторный рецептор	Функция	Секреторный сигнальный пептид	Протеолитическая активация/ инактивация	Ферменты	Высвобождение при гибели клеток	Экспрессия
ИЛ37	ИЛ18	ИЛ18P α SIGIRR (TIR8, ИЛP8)	Не известно	«	«		Активный предшественник и расщепленные формы Расщепление каспазой 1 может способствовать антивоспалительной активности	Каспаза 1	Нет	Плазматические клетки кишечника, миндалины, стромальные клетки, кожа, ДК, мононуклеарные клетки, моноциты
ИЛ38	ИЛ36	ИЛ36P (ИЛ1Prp2)	Блокирует рекрути- рование ИЛ1PacP	Не известно	«	Нет	Не известно	Не известно	Да (при апоптозе)	иРНК экспрессируется в сердце, плаценте, фетальной печени, коже, серезенке, тимусе и миндалинах. Белок обнаружен в коже и проли- ферирующих В-клетках миндалин

Синтез ИЛ1 β осуществляется многими клетками иммунной системы (моноциты, макрофаги, ДК и нейтрофилы) и индуцируется разнообразными «патогенными» стимулами, определяемые как PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) и DAMPs (damage-associated molecular patterns), активирующими мембранные Toll-подобные рецепторы (TLR) [17] и цитоплазматические NOD-подобные рецепторы (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor – NLR) – так называемые паттерн-распознающие рецепторы (pattern recognition receptors – PRR). Биологически активная форма ИЛ1 β , представляющая собой белок с молекулярной массой 17 кДа, образуется из крупного (31 кДа) неактивного предшественника – про-ИЛ1 β – и строго контролируется на нескольких

уровнях. Для полноценной транскрипции про-ИЛ1 β требуется активационный сигнал, предоставляемый NF- κ B, активация которого опосредуется различными «провоспалительными» стимулами, активирующими TLRs, а также за счет аутокринного действия ИЛ1 α и ИЛ1 β , обусловленного их связыванием с ИЛ1R. Синтез ИЛ1 β опосредуется двумя частично перекрещивающимися механизмами [18]. Первый из них реализуется главным образом в моноцитах и макрофагах и определяется как зависимый от инфламмосомы [19] (табл. 3). Термин «инфламмосома» обозначает широкий спектр макромолекулярных белковых цитоплазматических комплексов, которые подвергаются «сборке» в ответ на различные «провоспалительные» стимулы – PAMPs и DAMPs. Инфламмосома состоит из трех

Таблица 3 Общая характеристика инфламмосом

Инфламмосома	Синоним	Компоненты	Цитокины	Клеточные эффекты	Активаторы
NLRP1	NALP1	ASC, CARD8, каспаза 1, каспаза 5	ИЛ1 β	Пироптоз	Мурамил дипептид, токсин сибирской язвы
NLRP3	NALP3, криопирин	ASC, каспаза 1	ИЛ1 β , ИЛ18	Пироптоз, апоптоз	Микрокристаллы (моноурат натрия, пирофосфат кальция, холестерин и др.) Наночастицы Аденозинтрифосфат В-амилоид и амилоидные пептиды Свободные жирные кислоты Окисленный липопротеин низкой плотности Окисленная ДНК Двуспиральная ДНК РНК Липофусцин Бактериальные токсины Сальмонелла
AIM2	–	ASC, каспаза 1, каспаза 3, каспаза 8	ИЛ1 β	Апоптоз	Двуспиральная ДНК Микобактерия туберкулеза
NLR4	IPAF	NAIP2, NAIP5, каспаза 1	ИЛ1 β , ИЛ18	Пироптоз	Синегнойная палочка Сальмонелла Легионелла Йерсиния

Примечание. AIM2 – absent in melanoma; CARD8 – caspase-recruitment domain-containing protein 8; NAIP – neuronal apoptosis inhibitory protein; NLR4 – NOD-, LRR- and CARD containing 4; NLRP – NOD-, LRR- and pyrin domain containing.

компонентов: цитоплазматического «сенсора», адаптора ASC (Apoptosis-associated speck-like protein containing CARD) и фермента прокаспазы 1. Свойства инфламмосом зависят от их «сенсорных» белков, включающих NLRP1 (NLR family, pyrin domain containing a CARD), NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing 3) и NLRC4 (NOD-LRR and CARD [caspase recruitment domain]-containing protein 4), AIM2 (absent in melanoma 2), принадлежащих к семейству NOD-подобных рецепторов. Разнообразие и специфичность этих «сенсоров» позволяют клеткам иммунной системы эффективно реагировать на разнообразные внешние (микробы) и внутренние (сигналы опасности) потенциально патогенные воздействия. Основное внимание уделяют NLRP3-инфламмосоме, активация которой индуцируется чрезвычайно широким спектром DAMPs и PAMPs и является центральным механизмом развития заболеваний, ассоциирующихся с гиперпродукцией ИЛ1β [20]. NLRP3 – белок (1015 аминокислот), транскрипция которого осуществляется геном *Cias1*, локализованным на хромосоме 1q44 и содержащим 9 кодирующих экзонов. Экспрессия NLRP3-инфламмосомы обнаружена в различных иммунных и неиммунных клетках, включая моноциты/макрофаги, остеокласты, Т- и В-клетки, эпителиальные клетки, миофибробласты/фибробласты, кератиноциты и клетки печени. Центральная роль NLRP3-инфламмосомы в развитии воспаления заключается в активации фермента каспазы 1, который трансформирует ИЛ1β и ИЛ18 из предшественников в биологически активные формы (рис. 1 и 2). «Каноническая» активация NLRP3 в макрофагах регулируется на нескольких уровнях и зависит по крайней мере от двух независимых сигналов. Необходимость «первого сигнала» («примирование») свя-

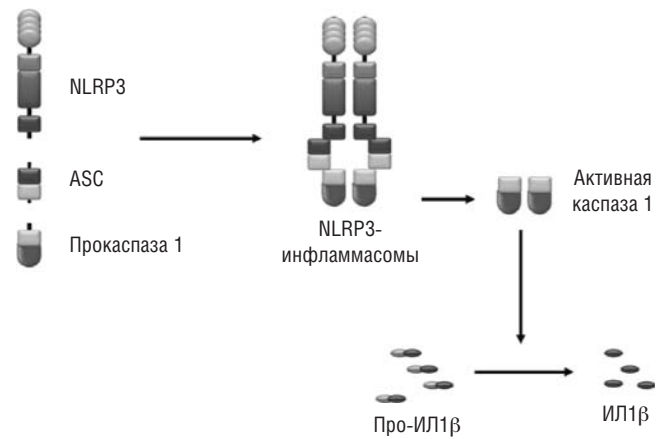


Рис. 1. Процесс сборки и активность NLRP3-инфламмосомы

зана с тем, что базальная экспрессия генов *про-ИЛ1β* и *NLRP3* слабая и для индукции их транскрипции требуется предварительная активация. Под влиянием PAMPs и DAMPs TLR (при участии MyD88) подвергаются фосфорилированию и активируют сигнальный путь NF-κB. В ядре NF-κB способствует транскрипции генов *NLRP3*, *про-ИЛ1β* и *про-ИЛ18*, которые после трансляции остаются в цитоплазме в неактивной форме. «Второй сигнал», необходимый для сборки NLRP3, связан с мультимеризацией неактивной NLRP3, ASC и прокаспазы 1. При активации инфламмосома подвергается конформационным изменениям, приводящим к ее олигомеризации или сборке нескольких рецепторов в общий олигомерный лиганд. В обоих случаях олигомеризация рецептора приводит к рекрутированию общего адапторного белка ASC, кото-

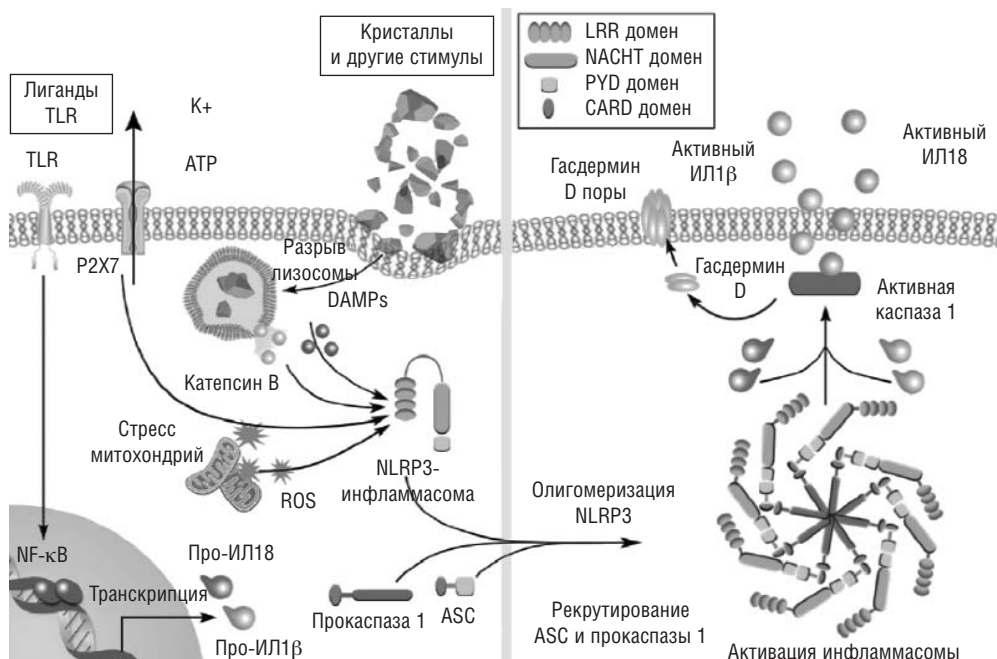


Рис. 2. Механизмы активации NLRP3-инфламмосомы. TLR – Toll-like receptor; P2X7 – P2X purinocceptor 7; ATP – Adenosine triphosphate; DAMPs – Damage-associated molecular pattern molecules; ROS – reactive oxygen species; NF-κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; ASC – apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD; LRR – leucine-rich repeat PYD – pyrin domain; CARD – Caspase recruitment domains; HSP – Heat shock protein; HMGB1 – high-mobility group protein B1

рый состоит из двух «death» доменов – N-терминального PYD и C-терминального CARD (caspase activation and recruitment domain), которые оба способствуют олигомерным гомотипическим взаимодействиям. ASC вызывает олигомеризацию прокаспазы 1 и ее аутокаталитическое расщепление, приводя к образованию активных форм ИЛ1 β и ИЛ18. Кроме того, каспаза 1 (каспаза 11) индуцирует расщепление белка гасдермина D (Gasdermin D), который, способствуя образованию «цитотоксических пор», приводит к нарушению целостности клеточной мембраны и развитию так называемой «индуцируемой инфламмасомами воспалительной гибели клетки» (пироптоз). В свою очередь пироптоз усиливает воспаление за счет высвобождения цитокинов, в том числе ИЛ1 β . Следует особо подчеркнуть, что активация инфламмасы характеризуется «самоамплификацией», приводит к рекрутированию всех молекул ASC и является необратимым процессом, прогрессирование которого в дальнейшем не зависит от первоначальных патогенных стимулов. Как уже отмечалось, активация инфламмасы (как и активность самого ИЛ1) контролируется на уровне многих «контрольных точек», включая экспрессию соответствующих генов, посттрансляционную модификацию, аутофагию инфламматического комплекса и за счет других позитивных и негативных механизмов обратной связи, а активность самой каспазы 1 ограничена ее коротким периодом полужизни. Кроме того, идентифицировано большое число белков, POP (pupin-only protein), COP (CARD-only protein) и варианты ASCs, действующие как «ложные» (decoy) компоненты инфламматом и подавляющие активацию NF- κ B. Механизмы, обеспечивающие «второй сигнал» активации NLRP3-инфламмасы, до конца не ясны. Поскольку NLRP3-инфламмоса может активироваться чрезвычайно широким спектром PAMPs и DAMPs, представляется маловероятным, что все потенциально патогенные молекулы могут напрямую активировать NLRP3-инфламмосу. Общей характеристикой многих из них является способность индуцировать разрыв фаголизосом, с высвобождением катепсинов, модулировать ионный гомеостаз или вызывать повреждение митохондрий, приводящее к высвобождению кардиолипина, митохондриальной ДНК и реактивных форм кислорода. Особое значение в качестве универсального механизма активации NLRP3-инфламмасы придают клеточному эффлюксу калия (K⁺) и инффлюксу кальция (Ca²⁺⁺). Например, активация NLRP3-инфламмасы зависит от NLRP3-связывающего белка NEK7 (never in mitosis A-related kinase 7), а также гликолитического фермента – гексокиназы, регулирующих эффлюкс K⁺, а также кетонного метаболита β -гидроксибутирила и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, которые действуют как «негативные регуляторы» активации NLRP3-инфламмасы. К другим факторам, приводящим к активации NLRP3-инфламмасы, опосредованной TLR-сигнализацией, по крайней мере при некоторых заболеваниях (подагрический артрит и др.), относят острофазовые белки, компоненты комплемента (C5a), обладающие опсонизирующей и литической активностями, другие эндогенные лиганды TLR4 (кальций-связывающие белки S100A8, S100A9b и др.), а также гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ).

Охарактеризованы механизмы нейтрофил-опосредованной активации ИЛ1 β , которая зависит не от каспазы 1,

а от других ферментов: нейтрофильная сериновая протеаза (протеиназа 3 или миелобластин), эластаза, катепсин G, гранзим A, также обладающих способностью активировать ИЛ1 [21]. Этот механизм может быть особенно важным при так называемых нейтрофил-зависимых заболеваниях, развитие воспаления при которых обусловлено активной миграцией и аккумуляцией нейтрофилов и характеризуется «самолимитирующим» течением, связанным, как полагают, с инактивацией ИЛ1 в подвергнутых NETозу нейтрофилах [22].

Как уже отмечалось, ИЛ1 α связывается с теми же рецепторами, что и ИЛ1 β , но, в отличие от последнего, не секретируется клетками, а существует главным образом в мембраносвязанной форме. Он присутствует на многих клетках, особенно кератиноцитах и эндотелиальных клетках, появляется в циркуляции после некроза клеток и рассматривается как «алармин», участвующий в коммуникации между повреждением тканей и ранней фазой «стерильного» воспаления. ИЛ1 α индуцирует «воспалительный» ответ, который заключается в активации синтеза как ИЛ1 β , так и других «провоспалительных» цитокинов.

Гиперпродукция ИЛ1 β характерна для так называемых наследственных аутовоспалительных заболеваний [23–25], многие из которых связаны с мутациями генов инфламматом, развиваются в раннем детском возрасте и характеризуются рецидивирующими атаками системного воспалительного процесса, проявляющегося поражением суставов, кожи, гиперпродукцией острофазовых белков в сыворотке. Именно эти заболевания являются одними из первых и нередко единственных официальных показаний для применения ГИБП, подавляющих активность ИЛ1. Более подробная характеристика этих заболеваний представлена в статье Е.В. Федорова и соавт., размещенной в этом номере.

В целом заболевания, при которых обсуждается патогенетическое значение ИЛ1 β , характеризуются развитием разнообразных весьма тяжелых клинических и лабораторных проявлений, ассоциирующихся с локальным и системным воспалением. Неудивительно, что подавление биологических эффектов ИЛ1 с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) рассматривается как перспективный подход к лечению широкого спектра ИВЗ [10, 11, 26]. Следует особо подчеркнуть, что именно применение ингибиторов ИЛ1, во многих случаях по не зарегистрированным (off-label) показаниям, явилось наиболее веским доказательством участия ИЛ1 в иммунопатогенезе многих болезней или некоторых их субтипов. Круг болезней, при которых обсуждается роль аутовоспалительного (связанного с активацией инфламматом) процесса, ведущим медиатором которого является ИЛ1, неуклонно расширяется.

Моногенные системные аутовоспалительные заболевания

- Семейная средиземноморская лихорадка.
- Периодический синдром, ассоциированный с рецепторами ФНО.
- Гипер-IgD-синдром.
- Периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, аденит.
- Дефицит антагониста рецептора ИЛ1.

Полигенные аутовоспалительные заболевания

- Системный ювенильный идиопатический артрит.
- Болезнь Бехчета.

- Подагра.
- Хондрокальциноз.
- Болезнь Стилла взрослых.
- Синдром Шницлера.
- Синдром активации макрофагов.
- Синдром SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis).

Полигенные аутоиммунные заболевания

- Синдром Шегрена.
- Ревматоидный артрит.
- Сахарный диабет 1-го типа.

Другие воспалительные заболевания

- Увеит.
- Интерстициальный фиброз легких.
- Атеросклероз.
- Остеоартрит.
- Рецидивирующий мультифокальный остеомиелит.
- Рецидивирующий полихондрит.
- Травма коленного сустава.
- Сахарный диабет 2-го типа.
- Гнойный гидраденит.
- Псориаз.
- Нейтрофильные дерматозы.

В настоящее время официально зарегистрировано три ингибитора ИЛ1, а гевокизумаб проходит II/III стадии клинических исследований (рис. 3).

Компания Novartis Pharm получила лицензию на применение технологии HuMab-Mouse (Medarex – UltiMab technology) в 1990 г. и с того периода начала программу производства полностью человеческих антител к ИЛ1β человека [27]. Напомним, что в геноме мышей HuMab интегрированы репертуар антител человека, в то время как репертуар их эндогенных иммуноглобулинов генетически инактивирован [28]. Эти мыши синтезируют IgG1-антитела человека при иммунизации антигеном, а человеческие моноклональные антитела (мАТ) могут быть получены у них с использованием стандартной технологии гибридом [29]. При иммунизации мышей ИЛ1β было получено несколько типов мАТ, свойства двух из которых стали изучаться в пре-клинических исследованиях, а наиболее «мощные» антитела – ACZ885 (в дальнейшем получившие название «канакинумаб») – прошли полный цикл клинических испытаний. Молекулярная формула канакинумаба основана на аминокислотной последовательности без посттрансляционного гликозилирования, но включает N-терминальный пироглютамат и лизиновые остатки в C-терминальном участке тяжелых цепей. Обе тяжелые цепи канакинумаба содержат олигосахаридные цепи, связанные с аспарагиномом в позиции 298. Равновесная константа связывания канакинумаба с ИЛ1β составляет 40 pM [30]; IC₅₀, необходимая для нейтрализации биологической активности этого цитокина, – 43 pM [31]. Канакинумаб обладает очень высокой специфичностью в отношении ИЛ1β и не взаимодействует

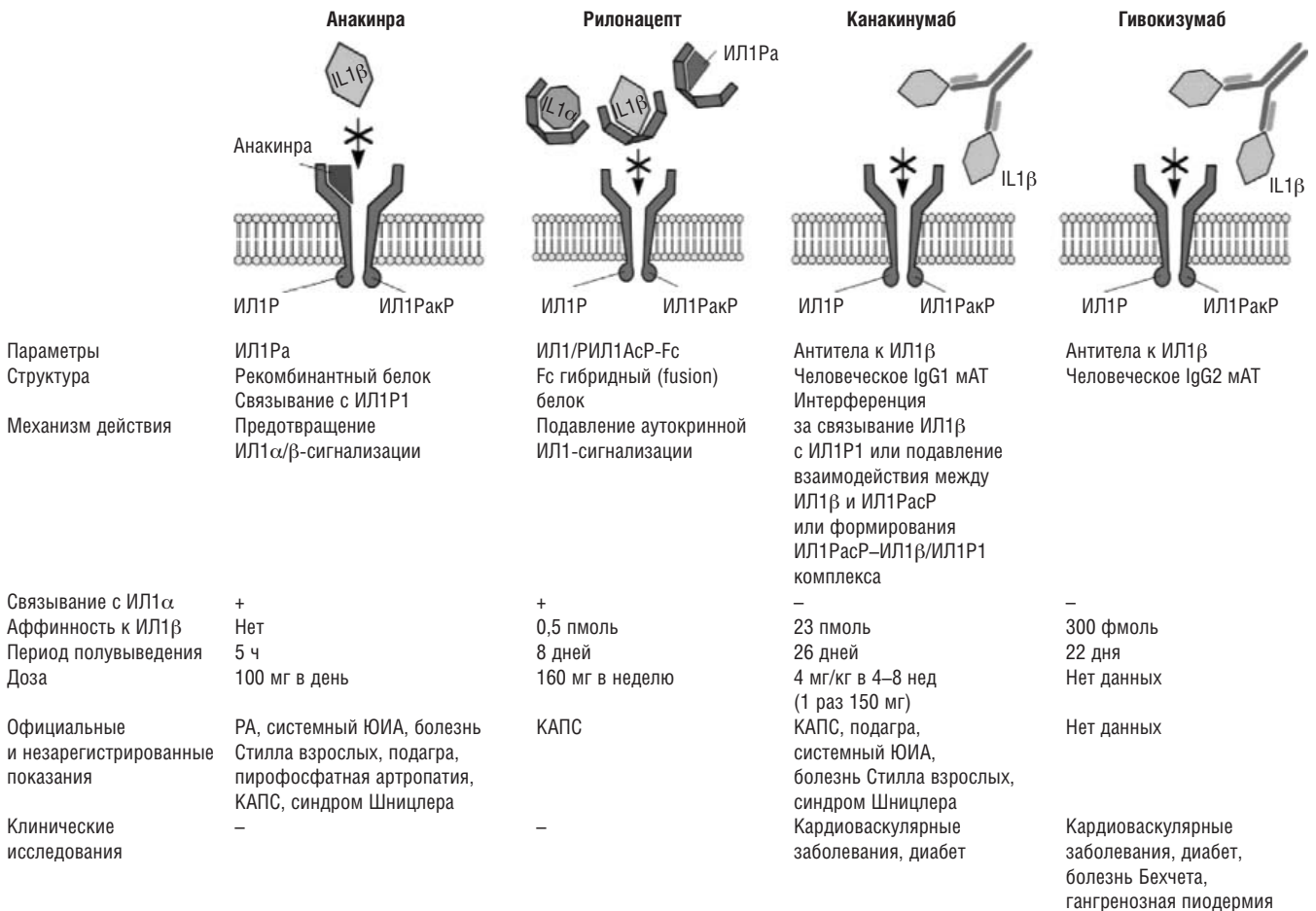


Рис. 3. Характеристика ингибиторов ИЛ1

с другими представителями семейства ИЛ1, включая ИЛ1 α , ИЛ1Ra, которые (как и ИЛ1 β) связываются ИЛ1R. При рентгенологическом структурном исследовании было показано, что комплекс канакинумаб – ИЛ1 β не взаимодействует с ИЛ1R и ИЛ1RacP, что связано со стерической интерференцией между Vh-доменом канакинумаба и D1-доменом ИЛ1RI [32, 33]. Следовательно, канакинумаб блокирует первый этап сборки ИЛ1 β рецепторного комплекса, а именно – связывание ИЛ1 β с ИЛ1RI. Данные структурного анализа были подтверждены при изучении конкурентного взаимодействия ИЛ1 β с канакинумабом и рекомбинантными растворимыми ИЛ1RI и ИЛ1RII. Установлено также, что аминокислотный остаток Glu64 ИЛ1 β имеет критическое значение для связывания канакинумаба с ИЛ1 β [31]. По данным исследований *in vitro*, канакинумаб полностью ингибирует синтез ИЛ6, стимулированный ИЛ1 β в культуре фибробластов кожи человека. На моделях артрита у мышей было показано, что канакинумаб подавляет деструкцию суставов, образование новых эрозий при коллагеновом артрите, а также воспаление и повреждение хряща, индуцируемое при введении мышам ИЛ1 β .

Официальными показаниями для назначения канакинумаба являются следующие заболевания:

- криопирин-ассоциированные периодические синдромы, включая синдром Макл–Уэлса (Muckle–Wells syndrome), семейный холодовой аутовоспалительный синдром / семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome / Familial Cold Urticaria – FCAS/FCU), 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 (Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Fever Syndrome – TRAPS);
- гипер-IgD-синдром / дефицит мевалонаткиназы (Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome / Mevalonate Kinase Deficiency syndrome);
- семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever – FMF);
- болезнь Стилла, включая болезнь Стилла взрослых и системный ювенильный идиопатический артрит;
- подагрический артрит.

ЛИТЕРАТУРА

1. McGonagle D, McDermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Med.* 2006;3:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
2. Doria A, Zen M, Bettio S, et al. Autoinflammation and autoimmunity: Bridging the divide. *Autoimm Rev.* 2012;12:22-30. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.018
3. 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
4. Dinarello CA. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer. *Molecular Med.* 2014;20(Suppl 1):S43-S58. doi: 10.2119/molmed.2014.00232
5. Lopalco G, Cantarini L, Vitale A, et al. Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: premises, perils, and perspectives. *Mediat Inflamm.* 2015;2015:194864.

В настоящее время запланировано более 20 протоколов клинических испытаний (фаза II/III), направленных на расширение официальных показаний для применения ингибиторов ИЛ1. Хорошие перспективы канакинумаба в клинической практике послужили основанием для разработки новых МАТ или низкомолекулярных ингибиторов активации инфламмасом. Предполагается, что при некоторых заболеваниях МАТ, блокирующие ИЛ1 α , могут обладать более высокой эффективностью, чем МАТ к ИЛ1 β [34], например при псориазе, при котором отмечается гиперэкспрессия ИЛ1 α в кератиноцитах. Перспективное направление фармакологических и клинических исследований связано с созданием пероральных низкомолекулярных ингибиторов активации NLRP3-инфламмосомы [35]. Представляют интерес изучение противовоспалительной активности ингибитора α 1-антитрипсина, который обладает способностью подавлять каспазу 1 и синтез ИЛ1 и ФНО α и индуцировать экспрессию ИЛ1Ra и белка, связанного с ангиопоэтином [36]. Недавно было показано, что гибридный белок, представляющий собой молекулу α 1-антитрипсина, соединенную с Fc-фрагментом IgG, подавляет развитие острого подагрического артрита, что ассоциируется с увеличением продукции ИЛ1 β и ИЛ1Ra [37].

В целом изучение роли ИЛ1 в регуляции взаимодействия между врожденным (активация TLR, инфламмосомы) и приобретенным (Th1- и Th17-типы иммунного ответа) иммунитетом и эффективности ингибиторов ИЛ1 может иметь важное значение в плане расшифровки патогенетических механизмов ИВЗ и разработки новых подходов к персонализированной терапии.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор подтверждает, что получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

6. Gabay G, Lamacchia C, Palme G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;6:232-41. doi: 10.1038/nrrheum.2010.4
7. Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:89-102. doi: 10.1038/nri2691
8. Boraschi D, Italiani P, Weil S, Martin MU. The family of the interleukin-1 receptors. *Immunol Rev.* 2018;281(1):197-232. doi: 10.1111/imr.12606
9. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1):8-27. doi: 10.1111/imr.12621

10. Schett G, Dayer J-M, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan;12(1):14-24. doi: 10.1038/nrrheum.2016.166
11. 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
12. Singh RP, Hasan S, Sharma S, et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2014;13:1174-81. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.019
13. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68-86 [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
14. Spits H, Arti D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells – a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:145-9. doi: 10.1038/nri3365
15. Louati K, Berenbaum F. Fatigue in chronic inflammation – a link to pain pathways. *Arthritis Res Ther*. 2015 Oct 5;17:254. doi: 10.1186/s13075-015-0784-1
16. Roerink ME, van der Schaaf ME, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 as a mediator of fatigue in disease: a narrative review. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):16. doi: 10.1186/s12974-017-0796-7
17. Jimenez-Dalmaroni MJ, Gerswhin ME, Adamopoulos IE. The critical role of Toll-like receptors – From microbial recognition to autoimmunity: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2016;15:1-8. doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.009
18. Afonina IS, Müller C, Martin SJ, Beyaert R. Proteolytic processing of Interleukin-1 family cytokines: variations on a common theme. *Immunity*. 2015;42:991-1004. doi: 10.1016/j.immuni.2015.06.003
19. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:407-20. doi: 10.1038/nri.2016.58
20. Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(8):588-606. doi: 10.1038/nrd.2018.97
21. Netea MG, van de Veerdonk FL, van der Meer JW, et al. Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:49-77. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112306
22. Schauer C, Janlo C, Munoz LE, et al. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nat Med*. 2014;20:511-7. doi: 10.1038/nm.3547
23. Labrousse M, Kevorkian-Verguet C, Boursier G, et al. Mosaicism in autoinflammatory diseases: Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) and beyond. A systematic review. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018 Sep;55(6):432-42. doi: 10.1080/10408363.2018.1488805
24. Harapas CR, Steiner A, Davidson S, Masters SL. An Update on Autoinflammatory Diseases: Inflammasomopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(7):40. doi: 10.1007/s11926-018-0750-y
25. Pardeo M, Bracaglia C, De Benedetti F. Systemic juvenile idiopathic arthritis: New insights into pathogenesis and cytokine directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(4):505-16. doi: 10.1016/j.berh.2018.02.002
26. Cavalli G, Dinarello CA. Treating rheumatological diseases and co-morbidities with interleukin-1 blocking therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:2134-44. doi: 10.1093/rheumatology/kev269
27. Gram H. Preclinical characterization and clinical development of ILARIS® (canakinumab) for the treatment of autoinflammatory diseases. *Curr Opin Chem Biol*. 2016;32:1-9. doi: 10.1016/j.cbpa.2015.12.003
28. Lonberg N. Human antibodies from transgenic animals. *Nat Biotechnol*. 2005;23:1117-25. doi: 10.1038/nbt1135
29. Fishwild DM, O'Donnell SL, Bengochea T, et al. High-avidity human IgG kappa monoclonal antibodies from a novel strain of minilocus transgenic mice. *Nat Biotechnol*. 1996;14:845-51. doi: 10.1038/nbt0796-845
30. Alten R, Gram H, Joosten LA, et al. The human anti-IL-1 beta monoclonal antibody ACZ885 is effective in joint inflammation models in mice and in a proof-of-concept study in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R67. doi: 10.1186/ar2438
31. Rondeau JM, Ramage P, Zurini M, Gram H. The molecular mode of action and species specificity of canakinumab, a human monoclonal antibody neutralizing IL-1β. *MAbs*. 2015;7:1151-60. doi: 10.1080/19420862.2015.1081323
32. Wang D, Zhang S, Li L, et al. Structural insights into the assembly and activation of IL-1β with its receptors. *Nat Immunol*. 2010;11:905-11. doi: 10.1038/ni.1925
33. Thomas C, Bazan JF, Garcia KC. Structure of the activating IL-1 receptor signaling complex. *Nat Struct Mol Biol*. 2012;19:455-7. doi: 10.1038/nsmb.2260
34. Coleman KM, Gudjonsson JE, Stecher M. Open-Label Trial of MABp1, a True Human Monoclonal Antibody Targeting Interleukin 1β, for the Treatment of Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2015;151:555-6. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.5391
35. Shao B-Z, Xu Z-Q, Han B-Z, et al. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Front Pharmacol*. 2015;6:Article 262. doi: 10.3389/fpharm.2015.00262
36. Frenzel E, Wrenger S, Immenschuh S, et al. Acute-phase protein α1-antitrypsin--a novel regulator of angiotensin-like protein 4 transcription and secretion. *J Immunol*. 2014;192:5354-62. doi: 10.4049/jimmunol.1400378
37. Joosten LA, Crisan TO, Azam T, et al. α-1-Anti-trypsin – Fc fusion protein ameliorates gouty arthritis by reducing release and extracellular processing of IL-1β and by the induction of endogenous IL-1Ra. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1219-27. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206966

Роль интерлейкина 1 в развитии атеросклероза

Насонов Е.Л.^{1,2}, Попкова Т.В.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов;
nasonov@iramn.ru

Contact: Eugeny Nasonov;
nasonov@iramn.ru

Поступила 28.10.18

В настоящее время атеросклероз рассматривается как хроническое воспалительное заболевание сосудов, связанное с «патологической» активацией врожденного и приобретенного иммунитета, характеризующееся отложением липидов, лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией сосудистых гладкомышечных клеток. Субклиническое (low grade) воспаление играет фундаментальную роль на всех стадиях прогрессирования атеросклеротического процесса и определяет развитие сердечно-сосудистых катастроф и летальности. Среди многочисленных медиаторов, участвующих в иммунопатогенезе как атеросклероза, так и РА, важное место занимают такие «провоспалительные» цитокины, как интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6, фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ17, ИЛ18, ИЛ27, ИЛ33, ИЛ37, тесно взаимодействующие друг с другом в рамках «цитокиновой» сети. Особое внимание привлекает ИЛ1 β , играющий важную роль в развитии многих острых и хронических иммуновоспалительных заболеваний. ИЛ1 β в развитии атеросклероза определяется многими механизмами, такими как «прокоагулянтная» активность, усиление адгезии моноцитов и лейкоцитов к сосудистому эндотелию, роста сосудистых гладкомышечных клеток и др. В качестве прямого доказательства фундаментальной роли воспаления в развитии атеросклероза особый интерес представляют исследования «антиатеросклеротических» эффектов препарата канакинумаб. Особый интерес представляет рандомизированное плацебоконтролируемое исследование CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), посвященное изучению эффективности терапии канакинумабом как нового подхода к вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции больных с тяжелым атеросклеротическим поражением сосудов. Результаты исследования CANTOS в сочетании со знаниями, накопленными в ревматологии в отношении сердечно-сосудистых эффектов противовоспалительных препаратов, имеют огромное значение для персонализации подходов к вторичной профилактике связанных с атеросклерозом сердечно-сосудистых осложнений и вносит вклад в развитие «воспалительной» теории патогенеза атеросклероза в целом.

Ключевые слова: атеросклероз; ревматоидный артрит; подагра; цитокины; интерлейкин 1 β ; канакинумаб; колхицин.
Для ссылки: Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Роль интерлейкина 1 в развитии атеросклероза. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 4):28-34.

ROLE OF INTERLEUKIN 1 IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS

Nasonov E.L.^{1,2}, Popkova T.V.¹

Atherosclerosis is now considered as chronic inflammatory vascular disease connected to «pathological» activation of innate and adaptive immunity, characterized by lipid deposition, leukocyte infiltration and proliferation of vascular smooth muscle cells. Subclinical (low grade) inflammation plays fundamental role at all stages of atherosclerotic process progression and determines cardiovascular catastrophes development and mortality. Proinflammatory cytokines including interleukin (IL) 1, IL6, tumor necrosis factor α (TNF α), IL17, IL18, IL27, IL33, IL37 tightly interacting within cytokine network occupy an important place among numerous mediators participating in immunopathogenesis of atherosclerosis and rheumatoid arthritis. IL1 β playing an important role in the development of many acute and chronic immunoinflammatory diseases attracts particular attention. IL1 β significance in the development of atherosclerosis is determined by many mechanisms including procoagulant activity, enhancement of monocytes and leucocytes adhesion to vascular endothelium, vascular smooth muscle cells growth and others. Fundamental role of inflammation in the development of atherosclerosis is well proved in investigations of anti-atherosclerotic effect of canakinumab. Randomized placebo-controlled trial CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) assessing efficacy of canakinumab as new tool for secondary prophylaxis cardiovascular complications in general population of patients with severe atherosclerotic vascular damage. CANTOS results in combination with accumulated in rheumatology data on cardiovascular effects of anti-inflammatory drugs are of great importance for personification of approach to secondary prophylaxis of caused by atherosclerosis cardiovascular complications. They also contribute to the development of inflammatory theory of atherosclerosis pathogenesis in the whole.

Keywords: atherosclerosis; rheumatoid arthritis; gout; cytokines; interleukin 1; canakinumab; colchicine.

For reference: Nasonov EL, Popkova TV. Role of interleukin 1 in the development of atherosclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(Suppl. 4):28-34 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-28-34

В настоящее время атеросклероз рассматривается как хроническое воспалительное заболевание сосудов, связанное с «патологической» активацией врожденного и приобретенного иммунитета, характеризующееся отложением липидов, лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией сосудистых гладкомышечных клеток. Субклиническое (low grade) воспаление играет фундаментальную роль на всех стадиях прогрессирования атеросклеротического процесса и определяет

развитие сердечно-сосудистых катастроф и летальности [1–3]. Хотя воспалительный процесс не обязательно является «первичным» механизмом развития атеросклероза, он имеет решающее значение в реализации «атерогенных» эффектов классических сердечно-сосудистых факторов риска (КФР). Однако молекулярные механизмы, определяющие роль КФР в формировании «воспалительного компонента» патогенеза атеросклероза, до последнего времени оставались не ясными.

Среди многочисленных медиаторов, участвующих в иммунопатогенезе как атеросклероза, так и РА, важное место занимают такие «провоспалительные» цитокины, как интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6, фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ17, ИЛ18, ИЛ27, ИЛ33, ИЛ37, тесно взаимодействующие друг с другом в рамках «цитокиновой» сети [4–15]. Особое внимание привлекает ИЛ1 β [14], играющий важную роль в развитии многих острых и хронических иммуновоспалительных заболеваний [14–16].

ИЛ1 β в развитии атеросклероза определяется многими механизмами: «прокоагулянтная» активность, усиление адгезии моноцитов и лейкоцитов к сосудистому эндотелию, роста сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) и др. [6, 14]. При рассмотрении молекулярных механизмов развития воспаления как факторов атерогенеза привлекают внимание данные о способности кристаллов холестерина (ХС) и других «проатерогенных» факторов (нейтрофильные внеклеточные ловушки, гипоксия, ацидоз, нарушение кровотока в участках сосудов, подверженных атеросклерозу, — atherophone) индуцировать синтез ИЛ1 β за счет активации сборки NLRP3-инфламмосомы, регулирующих синтез этого цитокина [17]. Полагают, что именно этот процесс определяет взаимосвязь между КФР и воспалением, лежащими в основе развития и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и атеротромбоза. Один из важных механизмов, определяющий патогенный потенциал ИЛ1, связан с его способностью индуцировать синтез ИЛ6 [9, 18, 19]. Напомним, что ИЛ6 играет ведущую роль в регуляции синтеза СРБ (негликозилированный циркулирующий пентраксин), увеличение концентрации которого является чувствительным биомаркером «субклинического» воспаления у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов и ассоциируется с риском последующего развития кардиоваскулярных катастроф [20, 21]. Уровень СРБ, определяемого с использованием высокочувствительных иммунологических методов (так называемый вЧСРБ) в диапазоне от <1 мг/л (низкий), 1–3 мг/л (средний) и >3 мг/л (высокий), линейно коррелирует с нарастанием риска кардиоваскулярных осложнений (КВО) в контексте других традиционных КФР [22]. Данные многочисленных исследований определенно свидетельствуют о том, что терапия статинами приводит к снижению концентрации не только липидов, но и вЧСРБ и более эффективна у пациентов с исходно повышенной концентрацией вЧСРБ, независимо от уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [23, 24].

Совсем недавно был открыт альтернативный механизм гиперпродукции ИЛ1 β , связанный с процессом, получившим название «клональный гемопоэз», суть которого заключается в накоплении клонов мутированных гемопоэтических стволовых клеток в кровяном русле по мере старения организма человека [25, 26]. Эти мутации могут затрагивать несколько генов, но наиболее часто — ген *TET2* (Ten-Eleven Translocation-2) эпигенетического регуляторного фермента — метилцитозин диоксигеназы, играющего важнейшую роль в метилировании ДНК [27, 28]. Было установлено, что гемопоэтические клетки с мутацией гена *TET2* обладают способностью «замещать» нормальные клетки, что, с одной стороны, приводит к развитию онкогематологических опухолей, а с другой — атеросклеротического поражения сосудов [29] и сердечной недостаточности [30]. По данным экспериментальных исследований (мышь с дефицитом рецепторов ЛПНП — Ldlr $^{-/-}$, имеющие высокий риск развития атеросклероза), макрофаги, дефицитные по

TET2 (мутация гена «с потерей функции»), обладают способностью к гиперпродукции ИЛ1 β , что коррелирует с активным рекрутированием моноцитов в зону сосудистого повреждения и формированием крупных атеросклеротических бляшек [27]. Полагают, что даже небольшого количества *TET2*-мутированных клеток в атеросклеротической бляшке достаточно для развития выраженного сосудистого воспаления и атеросклероза. Оказалось, что *TET2*-дефицитные макрофаги, инфильтрирующие атеросклеротическую бляшку, индуцирующую экспрессию Р-селектина, активацию эндотелиальных клеток и рекрутирование моноцитов с «нормальным» генотипом. Это связывают с механизмом ауторегуляции гиперпродукции ИЛ1 β (по типу «обратной связи»), ведущей к увеличению его синтеза «нормальными» моноцитами, и позволяют предположить, что даже небольшое число *TET2*-дефицитных макрофагов, локализованных в зоне атеросклеротической бляшки, как бы «катализируют» прогрессирование сосудистого воспаления и атеросклероза. Забегая вперед, следует подчеркнуть, что фармакологическая блокада синтеза ИЛ1 β , связанного с активацией NLRP3-инфламмосомы, оказывает более выраженный антиатерогенный эффект у мышей с *TET2* мутацией гена с «потерей функции», чем без этого дефекта.

В качестве прямого доказательства фундаментальной роли воспаления в развитии атеросклероза особый интерес представляют исследования «антиатеросклеротических» эффектов препарата канакинумаб.

Недавно была завершена серия исследований, касающихся возможности использования терапии канакинумабом в качестве компонента вторичной профилактики у пациентов с высоким риском КВО [31–35]. Данные рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (РПКИ) фазы IIa, в которое вошли пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, имеющих высокий кардиоваскулярный риск, инфузия канакинумаба приводила к снижению сывороточной концентрации ИЛ6, СРБ, фибриногена и гликогемоглобина (Hb A1) в отсутствие отрицательной динамики концентрации сывороточных липидов [32]. Поскольку эти эффекты сохранялись в течение нескольких месяцев после однократного введения препарата, предполагалось, что интермиттирующие курсы терапии канакинумабом (3–4 раза в год) могут позволить эффективно контролировать «воспалительный» компонент атеросклеротического поражения сосудов. Особый интерес представляет РПКИ CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), посвященное изучению эффективности терапии канакинумабом как нового подхода к вторичной профилактике КВО в общей популяции больных с тяжелым атеросклеротическим поражением сосудов [31, 33]. В исследование включено более 10 тыс. пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых наблюдалось увеличение концентрации вЧСРБ >2 мг/л (табл. 1). Хотя все пациенты получали терапию адекватными дозами статинов, что позволяло поддерживать низкий уровень ХС ЛПНП, остаточный кардиоваскулярный риск у них составил >20% в течение 5 лет [36]. Первичной «конечной точкой» исследования была частота повторных кардиоваскулярных катастроф (инфаркт миокарда — ИМ — и инсульт) и кардиоваскулярной летальности, а вторичной «конечной точкой» — перечисленные выше осложнения и случаи госпитализации в связи с нестабильной стенокардией, потребовавшей реваскуляризации коронарных артерий. Пациенты были рандомизированы на 4 группы: канакинумаб (50; 150 и 300 мг 1 раз в 3 мес

п/к) и ПЛ (см. рисунок). Поскольку количественное определение концентрации ИЛ1β в плазме затруднено, уровень вчСРБ (и ИЛ6) служил «суррогатным» сывороточным биомаркером противовоспалительной активности канакинумаба. Через 48 мес у пациентов, получавших канакинумаб (по сравнению с группой ПЛ), отмечено снижение концентрации вчСРБ: на 26% (канакинумаб 50 мг), на 37% (канакинумаб 150 мг) и на 41% (канакинумаб 300 мг). При этом дина-

мики концентрации липидов в сравниваемых группах не отмечено. Через 3,7 года (в среднем) риск КВО у пациентов, получавших канакинумаб в дозах 150 и 300 мг, был достоверно ниже, чем в группе ПЛ (табл. 2). Сходные данные получены в отношении распределения рисков развития всех анализируемых КВО (табл. 3). При этом на фоне лечения канакинумабом наиболее существенное снижение риска кардиоваскулярных катастроф (и общей летальности) отмечено

у пациентов, у которых наблюдалось нормализация концентрации вчСРБ (<2 мг/л), после первой инфузии препарата [35] (табл. 4). Эти результаты представляют особый интерес, поскольку в предыдущих исследованиях было показано, что на фоне гиполипидемической терапии статинами (и блокатором абсорбции ХС в кишечнике – эзетимидом) наиболее выраженное снижение частоты КВО имеет место у пациентов с низкой концентрацией как ХС ЛПНП, так и вчСРБ [24, 37]. По данным предварительного анализа, если в целом по группе пациентов лечение канакинумабом давало значение показателя NNT (Number Needed to Treat – число больных, которых необходимо лечить для достижения всех исследуемых кардиоваскулярных «конечных точек», таких как ИМ, инсульт, кардиоваскулярная летальность) – 24, то у пациентов с низкой концентрацией вчСРБ (<2,0 мг/л) – 16, а у пациентов с концентрацией вчСРБ >1,5 мг/л – 57. Соответствующие значения NNT через 2 года у пациентов, получавших канакинумаб в дозе 150 мг, составили 78, у пациентов с концентрацией СРБ <1,5 мг/л – 50, а через 3,7 года – 46 и 30 соответственно.

Таким образом, вчСРБ является чувствительным и специфичным биомаркером эффективности терапии канакинумабом. Это открывает перспективы для персонализации терапии пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, в том числе с точки зрения фармакоэкономических перспектив, учитывая высокую стоимость терапии этим препаратом.

Однако следует обратить внимание на то, что лечение канакинумабом ассоциировалось с увеличением частоты фатальных инфекционных осложнений (табл. 5), а также умеренной нейтропенией, которая не коррелировала с развитием инфекционных осложнений. Эти данные свидетельствуют о необходимости тщательного динамического наблюдения за пациентами согласно рекомендациям, касающимся применения ГИБП в рев-

Таблица 1 Общая характеристика пациентов, включенных в исследование CANTOS

Характеристика	ПЛ (n=3347)	Канакинумаб п/к 1 раз в 3 мес		
		50 мг (n=2170)	150 мг (n=2284)	300 мг (n=2263)
Возраст, годы	61,1	61,1	61,2	61,1
Доля женщин, %	25,9	24,9	25,2	26,8
Доля курящих, %	22,9	24,5	23,4	23,7
СД, %	39,9	39,4	41,8	39,2
Липид-снижающая терапия, %	93,7	94,0	92,7	93,5
Ингибиторы АПФ, %	79,8	79,3	79,8	79,6
Предшествующая реваскуляризация, %	79,6	80,9	82,2	80,7
ХС ЛПНП, мг/дл	82,8	81,2	82,4	83,5
ХС ЛПВП, мг/дл	44,5	43,7	43,7	44,0
ТГ, мг/дл	139	139	139	138
вчСРБ, мг/л	4,1	4,1	4,2	4,1

Примечание. ПЛ – плацебо, п/к – подкожно, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды.



План исследования CANTOS. * – основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события

Таблица 2 Эффективность канакинумаба в отношении частоты КВО

Характеристика	ПЛ (n=3347)	Канакинумаб п/к 1 раз в 3 мес		
		50 мг (n=2170)	150 мг (n=2284)	300 мг (n=2263)
Первичная конечная точка				
IR (на 100 пациенто-лет)	4,5	4,1	3,9	3,9
HR 95% ДИ	1,0 (реф)	0,93 (0,80–1,07)	0,85 (0,74–0,98)	0,86 (0,75–0,99)
p		0,30	0,021*	0,031
Вторичная конечная точка				
IR (на 100 пациенто-лет)	5,1	4,6	4,3	4,3
HR (95% ДИ)	1,00 (реф)	0,90 (0,78–1,03)	0,83 (0,73–0,95)	0,83 (0,72–0,94)
p		0,11	0,005*	0,004

Примечание. IR – incidence rate (частота заболеваемости), HR – hazard ratio (соотношение рисков), ДИ – доверительный интервал.

матологии. В то же время исключительно важным итогом исследования стали данные о снижении смертности, связанной со злокачественными новообразованиями ($p=0,007$) [34], особенно раком легкого ($p<0,0001$) и раком легкого, закончившимся летальным исходом ($p=0,0002$). В группе, получавшей высокую дозу канакинумаба (300 мг), отмечено 50% снижение летальности, связанной со злокачественными новообразованиями ($p=0,0009$), по сравнению с ПЛ. Это соответствует данным об участии ИЛ1 в онкогенезе [38].

Особый интерес представляют данные о снижении частоты подагры, а также остеоартрита. Как уже отмечалось, кристаллы моноурата натрия (МУН), образование которых является ключевым механизмом патогенеза подагрического артрита, и даже растворимая мочевая кислота в высокой концентрации вызывает активацию NLRP3-инфламмосомы, приводящую к синтезу ИЛ1 β [39]. У пациентов с «бессимптомной» гиперурикемией (сывороточная концентрация мочевой кислоты $\geq 7,0$ мг/дл) обнаружение кристаллов мочевой кислоты в суставах (по данным ультразвукового исследования) ассоциируется с кальцификацией коронарных артерий (HR 16,8; $p=0,002$) [40]. По данным клинических и эпидемиологических исследований, развитие гиперурикемии и подагры ассоциируется с увеличением риска КВО и хронической болезни почек [41]. В связи с этим особый интерес представляют данные D. Solomon и соавт. [42], которые провели вторичный анализ материалов исследования CANTOS, касающихся связи между уровнем мочевой кислоты в сыворотке, применением канакинумаба и частотой КВО (табл. 6). В группе ПЛ частота развития подагрического артрита и КВО нарастала в соответствии с увеличением уровня мочевой кислоты, в то время как в группе канакинумаба (все дозы) было отмечено снижение частоты подагрического артрита независимо от базального уровня мочевой кислоты. При этом лечение канакинумабом не сопровождалось снижением концентрации мочевой кислоты. Таким образом, сывороточный уровень мочевой кислоты является биомаркером риска как развития (или обострения) подагрического артрита, так и КВО, а ингибция ИЛ1 β позволяет снизить риск обострений подагрического артрита.

Учитывая важную роль ИЛ1, связанного с активацией инфламмосомы в развитии хронического заболевания почек (ХЗП) [43], а также вы-

сокую частоту ХЗП как в общей популяции пациентов с ИБС, так и среди больных подагрой [41], привлекают внимание данные субанализа исследования CANTOS, касающиеся результатов применения канакинумаба в зависимости от функции почек [44]. Среди участников исследования CANTOS у 18,6% пациентов отмечено снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин.

Таблица 3 Распределение соотношения рисков КВО и летальности

Конечные точки	ПЛ (n=3347)	Канакинумаб п/к 1 раз в 3 мес			p-тренд
		50 мг (n=2170)	150 мг (n=2284)	300 мг (n=2263)	
Первичная конечная точка	1,0	0,93	0,85	0,86	0,020
Вторичная конечная точка	1,0	0,90	0,83	0,83	0,002
ИМ	1,0	0,94	0,76	0,84	0,028
Ургентная реваскуляризация	1,0	0,70	0,64	0,58	0,005
Любая реваскуляризация коронарных артерий	1,0	0,72	0,68	0,70	$<0,001$
Инсульт	1,0	1,01	0,98	0,80	0,17
Остановка сердца	1,0	0,72	0,63	0,46	0,035
Кардиоваскулярная летальность	1,0	0,89	0,90	0,94	0,62
Все случаи летальности	1,0	0,94	0,92	0,94	0,39

Таблица 4 Риск КВО в зависимости от динамики концентрации СРБ

Показатель	ПЛ (n=3182)	Канакинумаб, вчСРБ ≥ 2 мг/л через 3 мес		Канакинумаб, вчСРБ ≤ 2 мг/л через 3 мес	
		IR (n)	HR (95% ДИ)	IR (n)	HR (95% ДИ)
ИМ, инсульт и летальность от любой причины:					
IR (n)	5,39 (614)	5,38 (553)	3,96 (508)		
HR (95% ДИ)	1 (реф)	0,93 (0,83–1,05)	0,73 (0,65–0,82)		
p		0,25	$<0,0001$		
Кардиоваскулярная летальность:					
IR (n)	1,74 (211)	1,83 (198)	1,22 (164)		
HR (95% ДИ)	1 (реф)	0,99 (0,82–1,21)	0,69 (0,56–0,85)		
p		0,95	$<0,0004$		
Все причины летальности:					
IR (n)	2,79 (338)	3,14 (339)	1,96 (264)		
HR (95% ДИ)	1 (реф)	1,05 (0,90–1,22)	0,69 (0,58–0,81)		
p		0,56	$<0,0001$		

Таблица 5 Частота НР (на 100 пациенто-лет)

НР	ПЛ (n=3347)	Канакинумаб п/к 1 раз в 3 мес			p-тренд
		50 мг (n=2170)	150 мг (n=2284)	300 мг (n=2263)	
Любые серьезные НР	12,0	11,4	11,7	12,3	0,43
Лейкопения	0,24	0,30	0,37	0,52	0,002
Любые функции	2,86	3,03	3,13	3,25	0,12
Инфекции с летальным исходом	0,18	0,31	0,28	0,34	0,09/0,02*
Инъекционные реакции	0,23	0,27	0,28	0,30	0,49
Любые опухоли	1,88	1,85	1,69	1,72	0,31
Опухоли с летальным исходом	0,64	0,55	0,50	0,31	0,0007
Артрит	3,32	2,15	2,17	2,47	0,002
Остеоартрит	1,67	1,21	1,12	1,30	0,04
Подагра	0,80	0,43	0,35	0,37	0,0001
АЛТ >3 норм	1,4	1,9	1,9	2,0	0,19
Билирубин >2 норм	0,8	1,0	0,7	0,7	0,34

Примечание. *p – все дозы канакинумаба против ПЛ. НР – нежелательные реакции, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Таблица 6 Риск развития подагры в зависимости от концентрации мочевой кислоты на фоне лечения канакинумабом и ПЛ

Мочевая кислота	ПЛ			Канакинумаб			
	число больных	осложнения	HR	число больных	осложнения	уровень	HR
<6,9 мг%	2326	24	0,28	4614	19	0,11	0,40
6,9–8,9 мг%	831	41	0,41	1684	41	0,65	0,48
≥9 мг%	186	34	5,94	418	36	2,55	0,45

Оказалось, что в группе пациентов со снижением СКФ частота КВО была достоверно ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек ($p < 0,0001$). Лечение канакинумабом привело к достоверному снижению риска КВО у пациентов с ХЗП (HR 0,82; 95% ДИ 0,68–1,00; $p = 0,005$), особенно в группе, в которой отмечена быстрая нормализация концентрации СРБ (HR 0,68; 95% ДИ 0,53–0,86; $p = 0,0015$). Важно, что лечение канакинумабом не оказывало отрицательного влияния на СКФ и не ассоциировалось с развитием «почечных» НР.

Кроме того, в исследование CANTOS вошла большая группа пациентов, страдающих СД 2-го типа, а одной из конечных точек исследования является оценка влияния канакинумаба на развитие СД 2-го типа. Имеются данные об участии ИЛ1 в патогенезе СД 2-го типа и связанных с ним КВО [45]. Предварительные результаты других исследований свидетельствуют о том, что на фоне лечения канакинумабом отмечено снижение концентрации Hb A1 и положительное влияние на течение диабетической ретинопатии сетчатки [46–48]. Однако, по данным других исследований, хотя на фоне лечения канакинумабом отмечалась нормализация концентрации воспалительных маркеров (СРБ, ИЛ6, липопротеин) [49] и «транскриптомных» маркеров (gene ontology-based inflammatory index) ИЛ1-зависимого воспаления [50], достоверной динамики структурных и функциональных характеристик артериальной сосудистой стенки и функции β -клеток поджелудочной железы (стимулированный уровень С-пептида) не отмечено. Это соответствует материалам недавно проведенного вторичного анализа исследования CANTOS [51], среди участников которого 4057 (40,3%) страдали СД, у 4960 (49,3%) имел место пре-диабет и 1044 (10,4%) пациентов имели нормальный уровень сывороточной глюкозы. У пациентов без СД увеличение концентрации СРБ ассоциировалось с риском развития СД в течение периода наблюдения (в среднем 3,7 года; $p = 0,003$). В группе пациентов, леченных канакинумабом, отмечено сходное снижение риска сердечнососудистых осложнений у пациентов с СД (HR 0,85; 95% ДИ 0,70–1,03), пре-диабетом (HR 0,86; 95% ДИ 0,70–1,06) и с нормогликемией (HR 0,81; 95% ДИ 0,70–1,06). Однако, несмотря на положительное влияние на риск КВО, ассоциирующееся со снижением концентрации СРБ и ИЛ6, и кратковременное (6–9 мес) Hb A1c, снижение риска новых случаев СД в группе пациентов, леченных канакинумабом, по сравнению с ПЛ не отмечено (HR 1,02; 95% ДИ 0,87–1,19; $p = 0,082$).

М.С. Елисеевым и соавт. было проведено исследование, касающееся влияния терапии канакинумабом (одно п/к введение в дозе 150 мг) на структурно-функциональные характеристики сосудистого русла, жесткость сосудистой стенки у 20 больных хронической тофусной подагрой [52]. Определение уровня вчСРБ, ИЛ6, суточное мониторирование артериального давления, дуплексное сканиро-

вание сонных артерий (толщина комплекса интима–медиа – КИМ), определение ригидности центральных артерий (скорость пульсовой волны в аорте – СПВА, м/с) проводили перед введением канакинумаба, на 14-й и 120-й дни после инъекции препарата. На фоне лечения отмечено уменьшение толщины КИМ ($p = 0,022$) и СПВА, динамика которой коррелировала с курированием симптомов артрита, снижением уровня вчСРБ ($p = 0,043$) и концентрации ИЛ6 ($p = 0,003$).

Важные, хотя и косвенные, доказательства роли ИЛ1 в развитии атеросклероза и целесообразность терапевтической стратегии, связанной с ингибированием этого цитокина, получены в процессе применения препарата колхицин, который широко используется в ревматологии для лечения семейной средиземноморской лихорадки, болезни Бехчета и подагрического артрита [53]. Имеются данные о снижении риска сердечнососудистых осложнений у пациентов с подагрой на фоне лечения колхицином [52, 53]. Установлено, что колхицин обладает способностью синтезировать ИЛ1 β за счет интерференции с активацией NALP3-инфламмосомы в полости сустава и в ткани миокарда [54–58]. По данным исследования LoDoCo (Low-Dose Colchicine trial), у пациентов со стабильной ИБС прием колхицина (0,5 мг/сут) в сочетании со стандартной терапией приводит к снижению частоты сердечнососудистых катастроф [59]. В других недавних исследованиях было показано, что у пациентов с острым коронарным синдромом терапия колхицином приводит к уменьшению объема коронарных бляшек (маркер нестабильности бляшки и предиктор КВО) [60], а также размера зоны ИМ [61]. В настоящее время запланирована серия РПКИ (COLCOT – COLchicine Cardiovascular Outcome Trial и LoDoCo2), включающих более 5 тыс. пациентов с различными формами сердечнососудистой патологии (стабильная ИБМ, недавно перенесенный ИМ, ангиопластика коронарных артерий), направленных на изучение возможности использования колхицина (или колхицина в комбинации с метотрексатом) для снижения риска КВО [62].

Пионерские результаты исследования CANTOS в сочетании со знаниями, накопленными в ревматологии в отношении сердечнососудистых эффектов противовоспалительных препаратов [63], имеют огромное значение для персонализации подходов к вторичной профилактике связанных с атеросклерозом КВО и вносят вклад в развитие «воспалительной» теории патогенеза атеросклероза в целом. Совсем недавно было показано, что при ревматоидном артрите, для которого характерен высокий риск сердечнососудистой патологии и лимфопролиферативных заболеваний, не наблюдается значимого увеличения клонального гемопоэза [64], однако исследования в этом направлении только начинаются. Очевидно, что хорошо спланированные РПКИ противовоспалительных препаратов в сочетании с генетическим анализом клеток крови

в отношении мутаций генов, ассоциирующихся с гиперпродукцией «провоспалительных» и «проатерогенных» цитокинов, в том числе в рамках клонального гемопоэза, создадут предпосылки для персонализированной стратегии профилактики и лечения кардиоваскулярной патологии.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья представлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отража-

ют 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

- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:S419-20. doi: 10.1016/S0002-8703(99)70266-8
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-95. doi: 10.1056/NEJMr043430
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2129-38. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009
- Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis. *Biochemistry (Moscow)*. 2016;81(11):1358-70. doi: 10.1134/S0006297916110134
- Van Tassel BW, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation*. 2013;128:1910-23. doi: 10.1161/CIRCULATION.113.003199
- Libby PJ. A Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond. *J Amer Coll Cardiol*. 2017;31(70)(18):2278-89. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.028
- Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145-56. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.115.306656
- Ray M, Autieri MV. Regulation of pro- and anti-atherogenic cytokines. *Cytokines*. 2017 Dec 6. pii: S1043-4666(17)30289-2. doi: 10.1016/j.cyto.2017.09.031
- Reis A, Siegat NM, de Leon J. Interleukin-6 in atherosclerosis: atherogenic or atheroprotective. *Clin Lipidol*. 2017;12:14023.
- Van der Heijden T, Bot I, Kuiper J. The IL-12 cytokine family in cardiovascular diseases. *Cytokine*. 2017. pii: S1043-4666(17)30315-0. doi: 10.1016/j.cyto.2017.10.010
- Damen MSMA, Popa CD, Netea MG, et al. Interleukin-32 in chronic inflammatory conditions is associated with a higher risk of cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*. 2017;264:83-91. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.005
- Robert M, Miossec P. Effects of interleukin 17 on the cardiovascular system. *Autoimmun Rev*. 2017;16:984-91. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.009
- Zhuang X, Wu B, Li J, et al. The emerging role of interleukin-37 in cardiovascular diseases. *Immun Inflamm Dis*. 2017;5(3):373-9. doi: 10.1002/iid3.159
- Dinarello CA. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer. *Mol Med*. 2014;20 Suppl 1:S43-S58. doi: 10.2119/molmed.2014.00232
- 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
- Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):14-24. doi: 10.1038/nrrheum.2016.166
- Karasawa T, Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(5):443-51. doi: 10.5551/jat.RV17001
- Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;15:448-57. doi: 10.1038/ni1117-1271b
- Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):64-72 [Popkova TV, Novikov DS, Nasonov EL. Interleukin 6 and cardiovascular pathology in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):64-72 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-63
- Pokharel Y, Sharma PP, Qintar M, et al. High-sensitivity C-reactive protein levels and health status outcomes after myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2017;266:16-23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.019
- Wang A, Liu J, Li C, et al. Cumulative exposure to high-sensitivity C-reactive protein predicts the risk of cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005610. doi: 10.1161/JAHA.117.005610
- Ridker PM. A test in context. High-sensitive C-reactive protein. *J Amer Coll Cardiol*. 2016;67:712-23. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.037
- Braunwald E. Creating controversy where none exists: the important role of C-reactive protein in the CARE, AFCAPS/TextCAPS, PROVE IT, REVERSAL, A to Z, JUPITER, HEART PROTECTION, and ASCOT trials. *Eur Heart J*. 2012;33:430-2. doi: 10.1093/eurheartj/ehr310
- Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*. 2015;132:1224-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONA-HA.115.018381
- Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371:2488-98. doi: 10.1056/NEJMoa1408617
- Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014;371:2477-87. doi: 10.1056/NEJMoa1409405
- Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriga MA, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science*. 2017;355(6327):842-7. doi: 10.1126/science.aag1381
- Fuster JJ, Walsh K. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis: Unexpected Potential New Drivers of Age-Related Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2018;122(3):523-32. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.117.3121
- Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1701719
- Sano S, Oshima K, Wang Y, et al. Tet2-Mediated Clonal Hematopoiesis Accelerates Heart Failure Through a Mechanism Involving the IL-1 β /NLRP3 Inflammasome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(8):875-86. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.037
- Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J*. 2011;162:597-605. doi: 10.1016/j.ahj.2011.06.012

32. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2012;126:2739-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556
33. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-31. doi: 10.1056/NEJMoA1707914
34. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390:1833-42. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32247-X
35. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al; CANTOS Trial Group. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:319-28. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32814-3
36. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J*. 2016;37:1720-2. doi: 10.1093/eurheartj/ehw024
37. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al: Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:29-38. doi: 10.1056/NEJMoA042000
38. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140:883-99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025
39. Rock KL, Kataoka H, Lai J-J. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:13-23. doi: 10.1038/nrheum.2012/143
40. Andres M, Quintanilla MA, Sivera F, et al. Silent Monosodium Urate Crystal Deposits Are Associated With Severe Coronary Calcification in Asymptomatic Hyperuricemia: An Exploratory Study. *Arthritis Rheum*. 2017;68(6):1531-9. doi: 10.1002/art.39581
41. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15(1):123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9
42. Solomon D, Glynn RJ, MacFadyen JG, et al. Serum urate, gout, and cardiovascular disease in a randomized controlled trial of canakinumab: a CANTOS secondary analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;56. doi: 10.1136/annrheumdis-2018.1567
43. Anders HJ. Of Inflammasomes and Alarmins: IL-1 β and IL-1 α in Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(9):2564-75. doi: 10.1681/ASN.2016020177
44. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, et al. Inhibition of Interleukin-1 β by Canakinumab and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease. *Amer J Coll Cardiol*. 2018;71(21):2405-14. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.490
45. Herder C, Dalmas E, Boni-Schnetzler M, Donath MY. The IL-1 pathway in type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26:551-63. doi: 10.1016/j.tem.2015.08.001
46. Rissanen A, Howard CP, Botha J, Thuren T; Global Investigators. Effect of anti-IL-1 β antibody (canakinumab) on insulin secretion rates in impaired glucose tolerance or type 2 diabetes: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:1088-96. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01637.x
47. Hensen J, Howard CP, Walter V, Thuren T. Impact of interleukin-1 β antibody (canakinumab) on glycaemic indicators in patients with type 2 diabetes mellitus: results of secondary endpoints from a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab*. 2013;39:524-31. doi: 10.1016/j.diabet.2013.07.003
48. Stahel M, Becker M, Graf N, Michels S. Systemic interleukin 1 β inhibition in proliferative diabetic retinopathy: A Prospective Open-Label Study Using Canakinumab. *Retina*. 2016;36(2):385-91. doi: 10.1097/IAE.0000000000000701
49. Choudhury RP, Birks JS, Mani V, et al. Arterial Effects of Canakinumab in Patients With Atherosclerosis and Type 2 Diabetes or Glucose Intolerance. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(16):1769-80. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.768
50. Cabrera SM, Wang X, Chen YG, et al; Canakinumab Study Group, Mandrup-Poulsen T; AIDA Study Group, Hessner MJ. Interleukin-1 antagonism moderates the inflammatory state associated with Type 1 diabetes during clinical trials conducted at disease onset. *Eur J Immunol*. 2016;46(4):1030-46. doi: 10.1002/eji.201546005
51. Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, et al. Anti-Inflammatory Therapy with Canakinumab for the Prevention and Management of Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2018. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.002
52. Елисеев МС, Желябина ОВ, Маркелова ЕИ и др. Оценка кардиоваскулярного риска при применении ингибитора интерлейкина 1 у больных тяжелой тофусной подагрой. Современная ревматология. 2016;10(1):7-14 [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Markelova EI, Novikova DS, Vladimirov SA, Korsakova YuO, Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Assessment of cardiovascular risk from the use of an interleukin-1 inhibitor in patients with severe tophaceous gout. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):7-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-7-14
53. Leung YY, Hui LLY, Kraus VB. Colchicine – update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3):341-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013
54. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol*. 2012;39:1458-64. doi: 10.3899/jrheum.111533
55. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, et al. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1674-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984
56. Demidowicz AP, Davis AI, Dedhia N, Yanovski JA. Colchicine to decrease NLRP3-activated inflammation and improve obesity-related metabolic dysregulation. *Med Hypotheses*. 2016;92:67-73. doi: 10.1016/j.mehy.2016.04.039
57. Martinez GJ, Robertson S, Barraclough J, et al. Colchicine Acutely Suppresses Local Cardiac Production of Inflammatory Cytokines in Patients With an Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002128. doi: 10/1161/JAHA.115.002128
58. Robertson S, Martinez GJ, Payet CA, et al. Colchicine therapy in acute coronary syndrome patients acts on caspase-1 to suppress NLRP3 inflammasome monocyte activation. *Clin Sci (London)*. 2016;130(14):1237-46. doi: 10.1042/CS20160090
59. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:404-10. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027
60. Vaidya K, Arnott C, Martinez GJ, et al. Colchicine Therapy and Plaque Stabilization in Patients With Acute Coronary Syndrome: A CT Coronary Angiography Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Oct 14. pii: S1936-878X(17)30791-X. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.08.013
61. Deftereos S, Giannopoulos G, Angelidis C, et al. Anti-Inflammatory Treatment With Colchicine in Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Circulation*. 2015;132:1395-403. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017611
62. Tousoulis D, Oikonomou E, Economidou EK, et al. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *Eur Heart J*. 2016;37:1723-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehv759
63. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):465-73 [Nasonov EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: Contribution to and lessons of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):465-73 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-465-473
64. Savola P, Lundgren S, Keränen MAI, et al. Clonal hematopoiesis in patients with rheumatoid arthritis. *Blood Cancer J*. 2018;26;8(8):69. doi: 10.1038/s41408-018-0107-2

Применение канакинумаба при болезни Стилла взрослых

Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@iramn.ru

Contact: Eugeny Nasonov; nasonov@iramn.ru

Поступила 28.10.18

Болезнь Стилла у детей (системный ювенильный идиопатический артрит – ЮИА) и у взрослых (болезнь Стилла взрослых – БСВ) рассматриваются как несемейные системные аутовоспалительные заболевания неизвестной этиологии, в основе которых лежат сходные иммунопатогенетические механизмы. В основе патогенеза БСВ лежат генетически-детерминированные нарушения механизмов врожденного иммунитета, а молекулярную основу иммунопатогенеза составляют NLRP3-инфламмосома-зависимые механизмы воспаления, характеризующиеся гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов – интерлейкина 1 (ИЛ1) и ИЛ18. Препаратами «первой линии» лечения БСВ являются нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, метотрексат и другие базисные противовоспалительные препараты, а при их недостаточной эффективности – генно-инженерные биологические препараты. Представлен обзор данных литературы, касающийся применения моноклональных антител к ИЛ1β при БСВ, свидетельствующих о хороших перспективах применения канакинумаба при этом заболевании, не только при резистентности к стандартной терапии, но и в качестве терапии «первого ряда» в дебюте болезни.

Ключевые слова: болезнь Стилла взрослых; интерлейкин 1; канакинумаб.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Применение канакинумаба при болезни Стилла взрослых. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 4):35–40.

THERAPY WITH CANAKINUMAB FOR ADULT-ONSET STILL'S DISEASE.

Nasonov E.L.^{1,2}

Still's disease in children (systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, SoJIA) and in adults (adult-onset Still's disease) are considered as non-familial systemic autoinflammatory diseases of unknown etiology driven by similar immunopathogenetic mechanisms. The adult-onset Still's disease pathogenesis is based on genetically determined innate immunity disturbances and molecular basis of immunopathogenesis consists of NLRP3 inflammasome-dependent mechanisms of inflammation characterized by hyperproduction of proinflammatory cytokines interleukin (IL) 1 and IL18. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, methotrexate and other disease modifying drugs are considered as «first line» medications for the treatment of adult-onset Still's disease and if they fail biologicals are recommended. A review of the literature data concerning anti-IL1 monoclonal antibodies administration in adult-onset Still's disease is presented, indicating good prospects for the use of canakinumab not only in case of resistance to standard therapy, but also as a «first-line» therapy in the onset of the disease.

Keywords: adult-onset Still's disease; interleukin 1; canakinumab.

For reference: Nasonov EL. Therapy with canakinumab for adult-onset Still's disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(Suppl. 4):35–40 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-35-40

В 1897 г. G.F. Still впервые описал у детей заболевание, проявляющееся хроническим полиартритом, лихорадкой, лимфаденопатией, спленомегалией и перикардитом [1]. Термин «болезнь Стилла взрослых» предложил Е. Вуатерс, описавший в 1971 г. развитие сходного симптомокомплекса у взрослых [2].

В настоящее время болезнь Стилла у детей (системный ювенильный идиопатический артрит – ЮИА) и у взрослых (болезнь Стилла взрослых – БСВ) рассматриваются как несемейные системные аутовоспалительные заболевания неизвестной этиологии [3, 4], в основе которых лежат сходные иммунопатогенетические механизмы [5–7]. Клинические проявления БСВ гетерогенны и неспецифичны. К ним относятся фебрильная лихорадка, кожная сыпь, поражения суставов (артрит и артралгии), лимфаденопатия, а также фарингит, миалгии, спленомегалия, гепатит, боли в животе и др. [7–11]. Спектр клинических проявлений, классификационные критерии [12–14] (табл. 1), лабораторные биомаркеры [7, 15] и основные

подходы к лечению [7, 16–19] недавно представлены в серии обзоров. Следует подчеркнуть, что БСВ по-прежнему остается «диагнозом исключения», основанным на проведении сложной дифференциальной диагностики с аутоиммунными, инфекционными болезнями и злокачественными новообразованиями. Последние, в свою очередь, могут быть «триггерными» факторами, индуцирующими развитие БСВ.

Патогенетические механизмы, лежащие в основе БСВ, изучены недостаточно. Полагают, что при БСВ (как и при других приобретенных аутовоспалительных заболеваниях) в основе патогенеза лежат генетически детерминированные нарушения механизмов врожденного иммунитета, опосредованных активацией миелоидных клеток, экспрессирующих Толл-подобные рецепторы, в ответ на разнообразные «патогенные стимулы». Молекулярную основу иммунопатогенеза БСВ составляют NLRP3-инфламмосома-зависимые механизмы воспаления, характеризующиеся гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов – интерлейки-

Таблица 1 Классификационные критерии БСВ

М. Yamaguchi и соавт. [12]	В. Fautrel и соавт. [13]
<p>«Большие» критерии: лихорадка >39 °С, интермиттирующая в течение 1 нед или больше артралгии ≥2 нед характерная сыпь лейкоциты >10,0•10⁹/л (>80% гранулоциты)</p> <p>«Малые» критерии: боль в горле лимфаденопатия и/или спленомегалия повышение уровней печеночных ферментов отрицательные АНФ и РФ</p>	<p>«Большие» критерии: лихорадка с пиком ≥39 °С артралгии транзиторная эритема фарингит гранулоциты ≥80% гликозилированный ферритин ≤20%</p> <p>«Малые» критерии: макулопапулезная сыпь лейкоциты ≥10,0•10⁹/л</p>
<p>Критерии исключения: инфекции, злокачественные опухоли, другие ревматические заболевания</p> <p>5 критериев, из них по крайней мере 2 – «большие»</p>	<p>4 «больших» критерия или 3 «больших» критерия + 2 «малых» критерия</p>

Примечание. АНФ – антинуклеарный фактор, РФ – ревматоидный фактор.

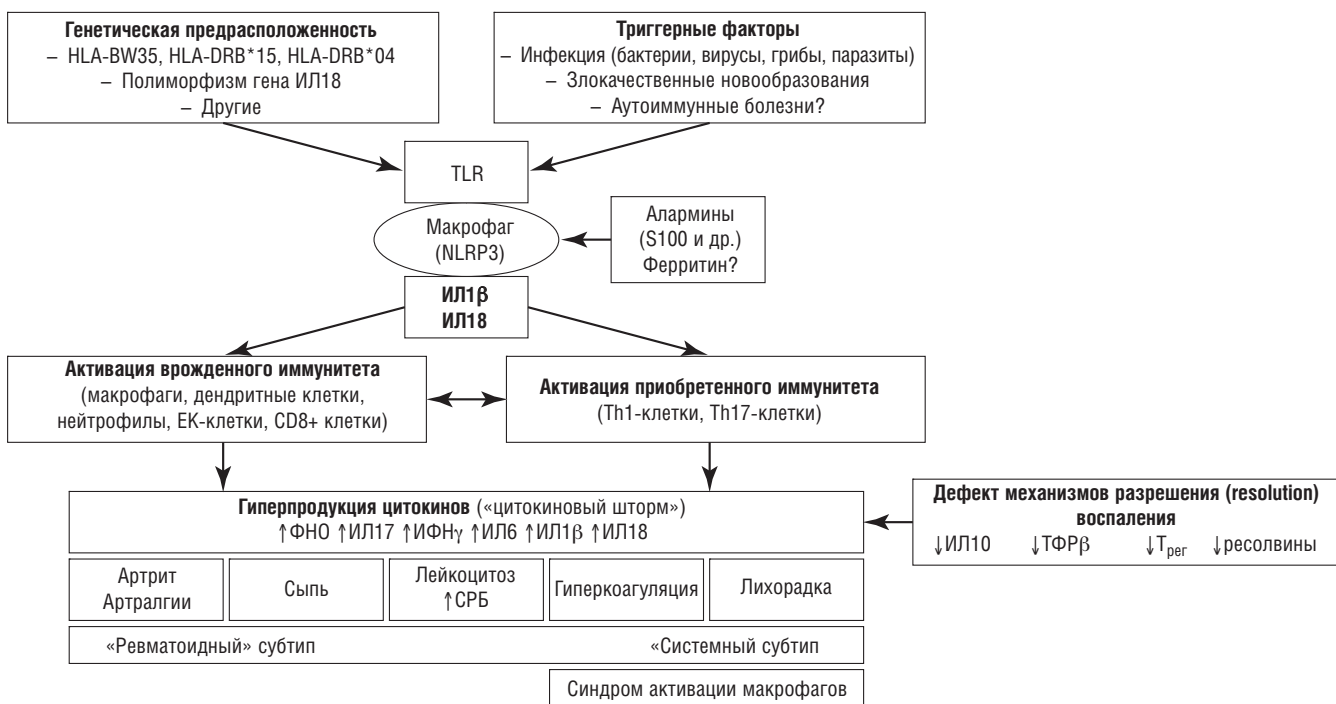
на 1 (ИЛ1) и ИЛ18, которые, в свою очередь, вызывают дисрегуляцию приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета [7, 20] и дефекты механизмов разрешения (resolution) воспаления (см. рисунок). На основании анализа клинического течения (моноциклическое, полициклическое), характера осложнений и исходов, ассоциирующихся с характерным профилем синтеза цитокинов, условно выделяют два основных субтипа БСВ [17]. Один из них характеризуется гиперпродукцией ИЛ1β, ИЛ18, ИЛ4, интерферона α/β (ИФНα/β), ИФНγ и гиперферритинемией, развитием системных проявлений, ассоциирующихся с неблагоприятным жизненным прогнозом (синдром активации макрофагов и др.), а другой – гиперпродукцией ИЛ17, ИЛ23, ИЛ6 и фактора некроза опухоли α (ФНОα), низким уровнем ИФНγ и ферритина и развитием дестру-

ктивного артрита, напоминающего ревматоидный артрит [17, 20–23].

Лечение БСВ включает применение широкого спектра противовоспалительных препаратов, при назначении которых должны учитываться множество факторов, включая фазу заболевания (индукционная терапия в дебюте болезни, рациональная поддерживающая терапия, лечение обострений), преобладающие клинические проявления (системные, артикулярные) и риск развития осложнений [18]. Препаратами «первой линии» являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), метотрексат (МТ) и другие базисные противовоспалительные препараты (БПВП), а при их недостаточной эффективности – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [17–18, 24, 25]. Полагают, что ингибиторы ФНОα более эффективны у пациентов с преимущественным поражением суставов [26], ингибиторы ИЛ1 – при наличии системных проявлений [27], ингибиторы ИЛ6 – при обоих субтипах заболевания [28–30]. Однако специальных контролируемых исследований, касающихся сравнительной эффективности ГИБП с различными механизмами действия при субтипах БСВ с учетом факторов риска неблагоприятного прогноза («системный счет» – Pouchot’s systemic score) [31, 32], не проводилось.

Учитывая современные представления о фундаментальном значении ИЛ1 в иммунопатогенезе БСВ, а также позитивный опыт применения канакинумаба при системном ЮИА [33–43], изучение эффективности этого препарата при БСВ представляет особый интерес.

По данным фармакокинетических и фармакодинамических исследований, объем распределения и клиренс канакинумаба после коррекции массы тела не зависят от возраста больных [44]. Для лечения болезни Стилла детей (масса тела >7,5 кг) и взрослых рекомендуемая доза канакинумаба составляет 4 мг/кг (максимальная доза – 300 мг) один раз в 4 или 8 нед.



Патогенетические механизмы БСВ [7] (в модификации)

При БСВ, рефрактерной к предшествующей стандартной терапии НПВП, ГК, а также ингибиторами ФНО α , ИЛ6 и даже ИЛ1 (анакинра), опыт применения канакинумаба в целом весьма позитивен [45–56] (табл. 2). У большинства пациентов наблюдается быстрый и стойкий эффект при введении канакинумаба в отношении как системных проявлений, так и поражения суставов. В целом лечение канакинумабом оказалось эффективным у 75% пациентов, причем у многих из них удалось полностью отменить ГК или существенно снизить их дозу [57, 58].

Как уже отмечалось, системный ЮИА и БСВ являются близкими заболеваниями с точки зрения как спектра клинических проявлений, так и предполагаемых патогенетических механизмов. Недавно было показано, что у пациентов с системным ЮИА гены, экспрессия которых контролируется канакинумабом (участвуют в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета), сходны с генами, активация которых наблюдается при БСВ [19, 59]. Поэтому большой интерес представляют данные E. Feist и соавт. [52, 53], которые проанализировали результаты четырех рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, посвященных эффективности и безопасности канакинумаба при системном ЮИА (n=301), в которое вошли пациенты детского возраста (2–12 лет), подростки (12–16 лет) и 29 пациентов молодого возраста (>16 лет), заболевание у которых представляло собой подтип БСВ. Для оценки эффективности терапии использовали критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) для ЮИА и адаптированные (a) критерии ACR30/50/70/90/100. В большинстве случаев пациенты получали лечение канакинумабом в дозе 4 мг/кг каждые 4 нед. Через 15 дней терапия канакинумабом была эффективна более чем у 50% пациентов в каждой группе по aACR70 и критериям ACR для ЮИА. Эффект терапии сохранялся или нарастал в течение всего периода наблюдения – 85 дней (табл. 3). Средняя динамика индекса DAS28 (СРБ) через 15 дней составила в сравниваемых группах -2,10; -2,53 и -2,37, а через 85 дней – -2,64; -3,75 и -3,50 соответственно. Отмечена нормализация уровня СРБ (<10 мг/л). Во всех группах отмечено исчезновение лихорадки. Безопасность терапии оценивалась у 324 пациентов. В целом переносимость лечения канакинумабом была очень

хорошей (табл. 4). Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) были инфекции, в первую очередь верхних дыхательных путей, поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мышечно-скелетные симптомы. Увеличение уровней трансаминаз отмечено у 15% пациентов детского возраста, у 17% подростков и у 29% лиц молодого возраста. Развитие синдрома активации макрофагов было связано с тяжестью заболевания, а не с терапией канакинумабом.

В настоящее время проводится 12-недельное многоцентровое плацебоконтролируемое исследование

Таблица 2 Результаты применения канакинумаба для лечения «рефрактерной» БСВ

Источник	Число больных	Лечение	Результаты
A. Kontzias, P. Efthimiou [45]	2	Канакинумаб 150 мг каждые 8 нед	Полная ремиссия – 1 Частичная ремиссия – 1 Исчезновение системных проявлений Нормализация лабораторных показателей Отсутствие НЛР (транзиторная диарея у одного пациента) Отсутствие обострения в течение 6–12 мес
C. Banse и соавт. [46]	1	Канакинумаб 150 мг в неделю	Полная ремиссия Развитие САМ после второй инъекции Исчезновение симптомов Нормализация лабораторных показателей
P. Eriksson и соавт. [47]	1	Канакинумаб 150 мг каждые 8 нед	Полная ремиссия – 1 Отмена ГК – 1 Исчезновение кожных и суставных симптомов Нормализация лабораторных показателей
S. Barsotti и соавт. [48]	1	Канакинумаб 150 мг каждые 4 нед, затем каждые 8 нед	Полная ремиссия Снижение дозы ГК Три эпизода лихорадки, по времени не связанные с лечением канакинумабом Отсутствие признаков поражения суставов и системных проявлений в течение 18 мес терапии
A. Lo Gullo и соавт. [49]	1	Канакинумаб 150 мг каждые 8 нед	Полная ремиссия Снижение дозы ГК Отсутствие системных проявлений в течение 14 мес Нормализация лабораторных показателей Рецидивирующий артрит, купированный назначением метилпреднизолона (12 мг/сут)
A.T. Maria и соавт. [17]	1	Канакинумаб (схема лечения не приводится)	Полная ремиссия Быстрая и полная ремиссия системных проявлений, сохраняющаяся в течение 30 мес наблюдения
L. Rossi-Semerano и соавт. [50]	2	Канакинумаб 150 мг каждые 4 и 8 нед	Полная ремиссия – 1 Отсутствие улучшения – 1
S. Colafrancesco и соавт. [51]	4	Канакинумаб 150 мг каждые 8 нед	Нормализация лабораторных показателей Отсутствие эффекта у одного пациента Обострение у одного пациента Отсутствие НЛР
E. Feist и соавт. [52, 53]			См. табл. 3 и 4
A. Sinha и соавт. [54]	1	Канакинумаб (схема лечения не приводится)	Отсутствие эффекта
S. Ugurlu и соавт. [55]	10	Канакинумаб 150 мг каждые 4 нед (7 пациентов), каждые 8 нед (3 пациента)	Клиническое улучшение Нормализация лабораторных показателей
P. Athanassiou и соавт. [56]	1	Канакинумаб (схема лечения не приводится)	Полная ремиссия Отмена ГК

Таблица 3 Эффективность канакинумаба при болезни Стилла [53]

Возрастные группы	%	аACR		ЮИА ACR	
		через 15 дней	через 58 дней	через 15 дней	через 58 дней
Дети	>30	73,1	67,7	78,2	69,9
	>70	50,5	57,9	51,4	57,9
	>100	21,3	31,6	21,9	31,6
Подростки	>30				
	>70				
	>100				
Взрослые	>30				
	>70				
	>100				
		Неактивное заболевание		СРБ (среднее), мг/л	
Дети		18,5	24,1	12,0	9,75
Подростки		32,1	37,0	10,0	8,4
Взрослые		20,7	44,4	4,5	7,8

(NCT02204293), в которое включено 68 пациентов с БСВ с активным поражением суставов, цель которого — оценить влияние терапии на динамику индекса DAS28. В предыдущих исследованиях было показано, что лечение другими ингибиторами ИЛ1 (анакинра и рилонацепт) также приводит к быстрому снижению активности у пациентов с БСВ [25, 58, 60, 61]. Однако на фоне лечения этими препаратами нередко имеют место «ускользание» эффекта и частое развитие инъекционных реакций. Описаны пациенты, резистентные к анакинре, которые хорошо «отвечали» на терапию канакинумабом.

Таким образом, лечение канакинумабом пациентов, страдающих БСВ, ассоциируется с высокой частотой развития ремиссии, что позволяет снизить дозу или отменить ГК. При этом эффективность терапии канакинумабом выше, чем при использовании стандартных методов лечения, включая ГК и БПВП, и в ряде случаев позволяет преодолеть «резистентность» к терапии ГК, ингибиторами ФНО α , ИЛ6 или другими ингибиторами ИЛ1. В то же время поражение суставов хуже контролируется канакинумабом, чем системные проявления заболевания, и требует более длительного лечения для развития оптимального эффекта. В процессе лечения не зарегистрировано существенного увеличения частоты НЛР или развития «необычных» НЛР, не описанных при использовании канакинумаба при других заболеваниях.

В целом полученные данные свидетельствуют о хороших перспективах применения канакинумаба при БСВ, не только при резистентности к стандартной терапии, но и в качестве терапии «первого ряда» в дебюте болезни. Целесообразно проведение специальных контролируемых исследований, касающихся сравнительной эффективности ГИБП с различными механизмами действия при субтипах БСВ с учетом факторов риска неблагоприятного прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans.* 1897;80:47-60. doi: 10.1177/095952879708000106
2. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971;30:121-33. doi: 10.1136/ard.30.2.121
3. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the

Таблица 4 НЛР на фоне лечения канакинумабом пациентов с болезнью Стилла [53]

Показатель	Дети (n=233)	Подростки (n=60)	Взрослые (n=31)
НЛР (по крайней мере один)	86,7	88,3	87,1
НЛР, приведшие к отмене терапии	11,2	16,7	19,4
<i>Наиболее частые НЛР</i>			
Инфекции	75,5	70,0	74,2
назофарингит	29,2	30,0	41,9
ОРВИ	26,6	15,0	19,4
ринит	24,9	13,3	32,3
Желудочно-кишечные	52,4	53,3	58,1
рвота	24,0	20,0	9,7
боли в животе	21,9	15,0	22,6
диарея	20,6	15,0	22,6
тошнота	8,6	20,0	29,0
Мышечно-скелетные	51,1	55,0	51,6
ЮИА	23,6	28,3	19,4
артралгии	21,0	28,3	25,8
артрит	5,2	11,7	3,2
Кожные	46,4	41,7	41,9
экзема	13,7	10,0	6,5
сыпь	13,7	6,7	12,9
Респираторные	42,1	41,7	32,3
кашель	30,0	21,7	19,4
боли в горле	18,0	16,7	16,1
ринорея	3,9	1,7	16,1
Другие	39,1	36,7	45,2
ЦНС	27,5	40,0	38,7
лабораторные	23,6	25,0	29,0
<i>НЛР особого интереса</i>			
Тромбоцитопения	17,6	5,0	9,7
Нейтропения	4,7	3,3	0
Повышение трансаминаз	1,7	0	3,2
Опортунистические инфекции	1,3	6,7	3,3
Гепатит	0,9	1,7	3,2
Синдром раздраженной кишки	0,4	0	0

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.).

immunological diseases. *PLOS Med.* 2006;3:e297.

doi: 10.1371/journal.pmed.0030297

4. Peckham D, Scambler T, Savic S, McDermott MF. The burgeoning field of innate immune-mediated disease and autoinflammation. *J Pathol.* 2017;241:123-39. doi: 10.1002/path.4812

5. Nirmala N, Brachat A, Feist E, et al. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:50. doi: 10.1186/s12969-015-0047-3
6. Efthimiou P, Moorthy LN, Mavragani CP, et al. Adult Onset Still's Disease and Autoinflammation. *Int J Inflam*. 2012;2012:964751. doi: 10.1155/2012/9647
7. Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(10):603-18. doi: 10.1038/s41584-018-0081-x
8. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:773-92. doi: 10.1016/j.berh.2008.08.006
9. Муравьев ЮВ, Насонов ЕЛ. Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых. Научно-практическая ревматология. 2011;49(2):58-65 [Murav'ev YuV, Nasonov EL. Adult-onset Still's disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(2):58-65 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-604
10. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Seve P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13:708-22. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.058
11. Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun*. 2018 Sep;93:24-36. doi: 10.1016/j.jaut.2018.07.0
12. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992;19:424-30.
13. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine*. 2002;81:194-200. doi: 10.1097/00005792-200205000-00003
14. Lebrun D, Mestrallet S, Dehoux M, et al. Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47:578-85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.07.005
15. Mitrovic S, Fautrel B. New markers for adult-onset Still's disease. *Joint Bone Spine*. 2018;85:285-93. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.05.011
16. Mavragani CP, Spyridakis EG, Koutsilieris M. Adult-Onset Still's Disease: From Pathophysiology to Targeted Therapies. *Int J Inflam*. 2012;2012:879020. doi: 10.1155/2012/879020
17. Maria AT, Le Quellec A, Jorgensen C, et al. Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmun Rev*. 2014;13:1149-59. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.032
18. Govoni M, Bortoluzzi A, Rossi D, Modena V. How I treat patients with adult onset Still's disease in clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2017 Oct;16(10):1016-23. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.017
19. Mimura T, Kondo Y, Ohta A, et al. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Mod Rheumatol*. 2018;28(5):736-57. doi: 10.1080/14397595.2018
20. Ruscitti P, Giacomelli R. Pathogenesis of adult onset still's disease: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(11):965-76. doi: 10.1080/1744666X.2018.15
21. Girard C, Rech J, Brown M, et al. Elevated serum levels of free interleukin-18 in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(12):2237-47. doi: 10.1093/rheumatology/kew300
22. Inoue N, Shimizu M, Tsunoda S, et al. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2016;169:8-13. doi: 10.1016/j.clim.2016.05.010
23. Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T, et al. Clinical manifestations of Adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: Association with low levels of ferritin and Interleukin-18. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(4):642-6. doi: 10.1002/acr.22194
24. Zhou S, Qiao J, Bai J, et al. Biological therapy of traditional therapy-resistant adult-onset Still's disease: an evidence-based review. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:167-71. doi: 10.2147/TCRM.S15
25. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, et al. Biologic drugs in adult onset Still's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(11):1089-97. doi: 10.1080/1744666X.2017.1375853
26. Gerfaud-Valentin M, Maucourt-Boulch D, Hot A, et al. Adult-onset Still disease: manifestations, treatments, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine*. 2014;93:91-9. doi: 10.1097/MD.0000000000000021
27. Vitale A, Insalaco A, Sfriso P, et al. A snapshot on the on-label and off-label use of the interleukin-1 inhibitors in Italy among rheumatologists and pediatric rheumatologists: a nationwide multi-center retrospective observational study. *Front Pharmacol*. 2016;7:380. doi: 10.3389/fphar.2016.00380
28. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series. *Clin Rheumatol*. 2014;33:49-55. doi: 10.1007/s10067-013-2381-5
29. Ma Y, Wu M, Zhang X, et al. Efficacy and safety of tocilizumab with inhibition of interleukin-6 in adult-onset Still's disease: A meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2018;28(5):849-57. doi: 10.1080/14397595.2017.1416924
30. Kaneko Y, Kameda H, Ikeda K, et al. Tocilizumab in patients with adult-onset Still's disease refractory to glucocorticoid treatment: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2018 Oct 2. pii: annrheumdis-2018-213920. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213
31. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70:118-36. doi: 10.1097/00005792-199103000-00004
32. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F, et al. Adult onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score, by analysis of 100 cases from three centers. *BMC Med*. 2016;14:194. doi: 10.1186/s12916-016-0738-8
33. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum*. 2012;64:557-67. doi: 10.1002/art.33342
34. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:2396-406. doi:10.1056/NEJMoa1205099
35. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep 29. pii: annrheumdis-2018-213150. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213150
36. Brunner HI, Ruperto N, Quartier P, et al. Efficacy and Safety of Canakinumab in Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from the Phase 3 Extension Study [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2015;67 Suppl 10:Abstract Number: 2422.
37. Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. *Arthritis Rheum*. 2016;68(1):218-28. doi: 10.1002/art.39407
38. Brunner HI, Ruperto N, Quartier P, et al. Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from an Open-Label Long-Term Follow-up Study. *Arthritis Rheum*. 2016;68 Suppl 10. Number: 2374.
39. Brunner HI, Ruperto N, Quartier P, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients with Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA): Results from a PHASE III Extension Study. *Arthritis Rheum*. 2016;68 Suppl 10. Abstract Number: 3007.
40. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Treating To Target with Canakinumab in Patients with Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from The Long-Term Extension The Phase III Pivotal Trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:401-2. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.2658

41. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al, on behalf of PRINTO/PRCSG. Long-Term Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA): 5-Year Follow-up of An Open-Label Trial. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:265-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.3835
42. Horneff G, Peitz J, Kekow J, Foell D. Canakinumab for first line steroid-free treatment in a child with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2017;46(6):500-1. doi: 10.1080/03009742.2017.1288827
43. Orrock JE, Ilowite NT. Canakinumab for the treatment of active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(8):1015-24. doi: 10.1080/17512433.2016.1204910
44. Sun H, Van LM, Floch D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Pharmacol.* 2016;56:1516-27. doi: 10.1002/jcph.754
45. Kontzias A, Efthimiou P. The use of Canakinumab, a novel IL-1beta long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42:201-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.03.004
46. Banse C, Vittecoq O, Benhamou Y, et al. Reactive macrophage activation syndrome possibly triggered by canakinumab in a patient with adult-onset Still's disease. *Joint Bone Spine.* 2013;80:653-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.04.011
47. Eriksson P, Jacobs C, Soderkvist P. A patient with a phenotype of adult-onset Still disease, but a genotype typical of cryopyrin-associated periodic fever syndrome. *J Rheumatol.* 2013;40:1632-3. doi: 10.3899/jrheum.130325
48. Barsotti S, Neri R, Iacopetti V, et al.. Successful treatment of refractory adult-onset Still disease with canakinumab: A case report. *J Clin Rheumatol.* 2014;20:121. doi: 10.1097/rhu.000000000000000
49. Lo Gullo A, Caruso A, Pipitone N, et al. Canakinumab in a case of adult onset Still's disease: efficacy only on systemic manifestations. *Joint Bone Spine.* 2014;81:376-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.12.011
50. Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, et al. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: A nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:19.
51. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, et al. Response to interleukin-1 inhibitors in 140 Italian patients with adult-onset Still's disease: A multicentre retrospective observational study. *Front Pharmacol.* 2017;8:369. doi: 10.3389/fphar.2017.00369
52. Feist E, Quartier P, Fautrel B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:668-75.
53. Feist E, Quartier P, Fautrel B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: a pooled analysis of sjia data by age groups. *Ann Rheum Dis.* 2018;76(Suppl 2):395-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.1979
54. Sinha A, Patti R, Ambesh P, et al. Severe pulmonary hypertension due to adult-onset Still's disease. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2018;6:2324709618757260. doi: 10.1177/2324709618757260
55. Ugurlu S, Guzelant G, Yurttas B, et al. Canakinumab treatment in adult-onset Still's disease: case series. *Ann Rheum Dis.* 2018;76(Suppl 2):514. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7187
56. Athanassiou P, Basdragianni D, Tzanavari A, et al. Adult Still's disease: successful treatment with canakinumab. *Osteoporos Int.* 2014;25:S424.
57. Galozzi P, Baggio C, Bindoli S, et al. Development and Role in Therapy of Canakinumab in Adult-Onset Still's Disease. *Front Pharmacol.* 2018 Sep 21;9:1074. doi: 10.3389/fphar.2018.01074
58. Junge G, Mason J, Feist E. Adult onset Still's disease-The evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review). *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):295-302. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.06.006
59. Brachat AH, Grom AA, Wulfraat N, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Early changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):13. doi: 10.1186/s13075-016-1212
60. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, et al. Response to Interleukin-1 Inhibitors in 140 Italian Patients with Adult-Onset Still's Disease: A Multicentre Retrospective Observational Study. *Front Pharmacol.* 2017 Jun 13;8:369. doi: 10.3389/fphar.2017.00369
61. Hong D, Yang Z, Han S, et al. Interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still disease: A meta-analysis of its efficacy and safety. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:2345-57. doi: 10.2147/DDDT.S73428

Применение канакинумаба при подагре

Елисеев М.С.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
 Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@rambler.ru

Contact: Maxim Eliseev; elicmax@rambler.ru

Поступила 28.10.18

Значительная часть пациентов с подагрой имеют противопоказания к приему нестероидных противовоспалительных препаратов, колхицина и глюкокортикоидов; нередко подобная терапия бывает неэффективна, особенно у пациентов с тяжелой тофусной подагрой, что осложняет лечение острого приступа артрита в подобных случаях, предполагая потребность в использовании других методов терапии. В последние годы разработано несколько лекарственных препаратов, механизм противовоспалительного действия которых связан с ингибированием интерлейкина 1 (ИЛ1), играющего ключевую роль в развитии острого приступа артрита при подагре. На сегодняшний день наиболее хорошо изученным и единственным зарегистрированным препаратом для купирования острого приступа артрита является канакинумаб, рекомендуемый для применения в ситуациях, когда иные варианты терапии неприемлемы. Несмотря на эти ограничения, использование ингибиторов ИЛ1, в частности канакинумаба, представляется многообещающим в силу высокой эффективности препарата, возможности использовать его у пациентов с коморбидными заболеваниями, а также благоприятного влияния на риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: подагра; канакинумаб; интерлейкин 1β.

Для ссылки: Елисеев МС, Насонов ЕЛ. Применение канакинумаба при подагре. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 4):41-48.

THERAPY WITH CANAKINUMAB FOR GOUT

Eliseev M.S.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

A significant part of patients with gout has contraindications to taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, colchicine and glucocorticoids. Such therapy is often ineffective, particularly in patients with the severe tophaceous gout what hampers treatment of acute arthritis attack assuming the need for other methods of therapy. During the last years several medications have been introduced the mechanism of anti-inflammatory action of which is associated with inhibition of interleukin 1 (IL1) playing a key role in the development of acute gouty arthritis. To date, the most well-studied and the only registered drug for relief of acute arthritis attack is canakinumab, recommended for use in situations where other therapy options are unacceptable. Despite these limitations, the use of IL1 inhibitors, in particular canakinumab, seems promising due to the high efficiency of the drug, the ability to use it in patients with comorbid diseases, as well as a favorable effect on the risk of cardiovascular disease.

Keywords: gout; canakinumab; interleukin 1β.

For reference: Eliseev MS, Nasonov EL. Therapy with canakinumab for gout. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(Suppl. 4):41-48 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-41-48

Подагра является одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний и самой частой у мужчин формой артрита, возникающего вследствие отложений кристаллов моноурата натрия (МУН) у лиц с гиперурикемией и приводящего к развитию многих тяжелых коморбидных заболеваний [1, 2]. Клинические проявления подагры разнообразны, но классическое ее проявление – спонтанно возникающие приступы моно-, реже – олигоартрита, как правило, нижних конечностей, чаще I плюснефаланговых суставов, длительностью до 2 нед и полностью спонтанно регрессирующими в течение этого срока. При отсутствии адекватной уратснижающей терапии длительность межприступного периода уменьшается, число пораженных суставов увеличивается, возникают подкожные, тканевые конгломераты кристаллов МУН (тофусы). Несмотря на остроту воспаления, это не следствие внезапного образования кристаллов, а медленный многолетний процесс их формирования. Установлено, что отложение кристаллов МУН может вызывать субклиническое воспаление у пациентов со стойкой гиперурикемией задолго до появления первых симптомов подагрического артрита [3]. Наличие

гиперурикемии и подагры ассоциируется с более высоким риском общей и сердечно-сосудистой смерти, а также развитием артериальной гипертензии, нарушением липидного и углеводного обмена, развитием и прогрессированием хронической болезни почек, метаболическим синдромом [4–6]. Хроническое прогрессирующее поражение суставов и периартикулярных тканей при подагре приводит к снижению качества жизни и инвалидизации [7].

По современным представлениям подагра рассматривается как прототип иммунновоспалительных болезней человека, связанный с активацией врожденного иммунитета, и классифицируется как «приобретенное аутовоспалительное заболевание». Однако, в отличие от моногенных аутовоспалительных заболеваний, развитие воспаления при подагре индуцируется кристаллами МУН, индуцирующими синтез ключевого «провоспалительного» цитокина – интерлейкина 1 (ИЛ1). Развитие, хронизация и разрешение (resolution) подагрического воспаления регулируются разнообразными экзогенными и эндогенными факторами, индуцирующими, наряду с ИЛ1, синтез разнообразных медиаторов воспаления [8–11],

общая характеристика которых представлена в табл. 1. Они условно подразделяются на NLRP3-инфламмосома-зависимые и NLRP3-инфламмосома-независимые. Напомним, что в рамках «модели двух сигналов» активация инфламмосомы в «иммунных» клетках, в первую очередь участвующих в реакциях врожденного иммунитета (нейтрофилы, моноциты/макрофаги, тучные клетки), включает этап неспецифической «преактивации» – priming (сигнал 1) и активации (сигнал 2), определяющей специфичность подагрического воспаления. Сигнал 1 связан с активацией мембранных Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptors – TLR) 2 и 4, экспрессирующихся на моноцитах и макрофагах, приводящих к активации фактора транскрипции NF-κB, а сигнал 2 – взаимодействием кристаллов МУН с клетками, содержащими в цитоплазме NLRP3-инфламмосомы. Первый сигнал контролирует экспрессию компонентов, необходимых для сборки инфламмосомы, регулирующей образование «провоспалительных» белков-предшественников (про-ИЛ1 и про-ИЛ18), являющихся субстратом для действия «воспалительной» каспазы 1. Сигнал 1 не является специфичным и недостаточен для полноценного «запуска» инфламмосома-зависимого воспаления. TLR регулируют подагрическое воспаление за счет распознавания широкого спектра лигандов (S100F8, S100A9, длинные цепи свободных жирных кислот, а также ГМ-КСФ, анафилотоксин C5a и др.), пред-

активирующих моноциты/макрофаги в отношении образования про-ИЛ1.

Индукцированные кристаллами МУН механизмы, обеспечивающие «второй сигнал», необходимый для полноценной активации инфламмосом, более специфичны и непосредственно «запускают» процессы транскрипции и трансляции, участвующие в агрегации и полимеризации компонентов инфламмосомы. Механизмы активации инфламмосомы связывают со способностью кристаллов МУН вызывать нарушение ионного баланса (выход калия и вход кальция), индуцирующего образование реактивных кислородных радикалов митохондриями, синтез лейкотриена B4. Другим субстратом для каспазы 1 является гасдермин D (gasdermin), белок, участвующий в развитии пироптоза. Напомним, что пироптоз (pyroptosis) – вид программируемой некротической гибели клетки, при котором в результате активации каспазы 1 происходит нарушение целостности плазматической мембраны и быстрое высвобождение наружу содержимого клетки. Характерной чертой пироптоза является зависимость от каспазы 1 активное выделение клетками ИЛ1β и ИЛ18, что приводит к воспалению. Кроме того, кристаллы мочевой кислоты вызывают развитие другого типа «провоспалительной» гибели клеток – некроптоза, который связан с активацией RIPK3 (receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3) и MLKL (mixed lineage kinase domain-like protein) сигнальных путей. Таким образом, пироптоз и некроптоз усиливают высвобождение воспалительных медиаторов при подагре.

Недавно были получены новые данные, свидетельствующие о «провоспалительном» действии не только кристаллов МУН, но и растворимой мочевой кислоты [12, 13]. Было установлено, что лейкоциты, выделенные из крови пациентов с подагрой, синтезируют существенно больше ИЛ1β (а также ИЛ6 и фактора некроза опухоли α – ФНОα), чем клетки, выделенные из крови здоровых доноров. Более того, растворимая мочевая кислота оказывает стимулирующий эффект на синтез ИЛ1β, ассоциирующийся со снижением синтеза ИЛ1Ra. Важно, что эти эффекты реализовывались на уровне транскрипции соответствующих генов и были связаны с эпигенетическим репрограммированием на уровне метилирования гистона, индуцированного мочевой кислотой. Следует напомнить, что в норме активация синтеза ИЛ1β (в том числе кристаллами МУН) ассоциируется с увеличением продукции ИЛ1Ra и представляет собой важный механизм «обратной связи», контролирующей ИЛ1-зависимое воспаление. Фактически гиперурикемия моделирует патологическое состояние, наблюдаемое при врожденном дефиците ИЛ1Ra (синдром DIRA). Полагают также, что гиперурикемия не только может приводить к нарушению «саморегуляции» синтеза ИЛ1, но и обеспечивает неспецифическую «иммунологическую память» моноцитов [14].

Дополнительные доказательства роли ИЛ1-зависимых механизмов в развитии подагры получены в процессе генетических исследований [15]. Установлена связь между развитием подагры и полиморфизмами гена, кодирующего CARD8 (caspase recruitment domain containing protein 8), который является негативным регулятором NLRP3-инфламмосомы. Это позволяет предположить, что носительство данного полиморфизма может приводить к усилению активации NLRP3, способствующему обострению артрита под влиянием колеба-

Таблица 1 Факторы, индуцирующие подагрическое воспаление (по [8, 10])

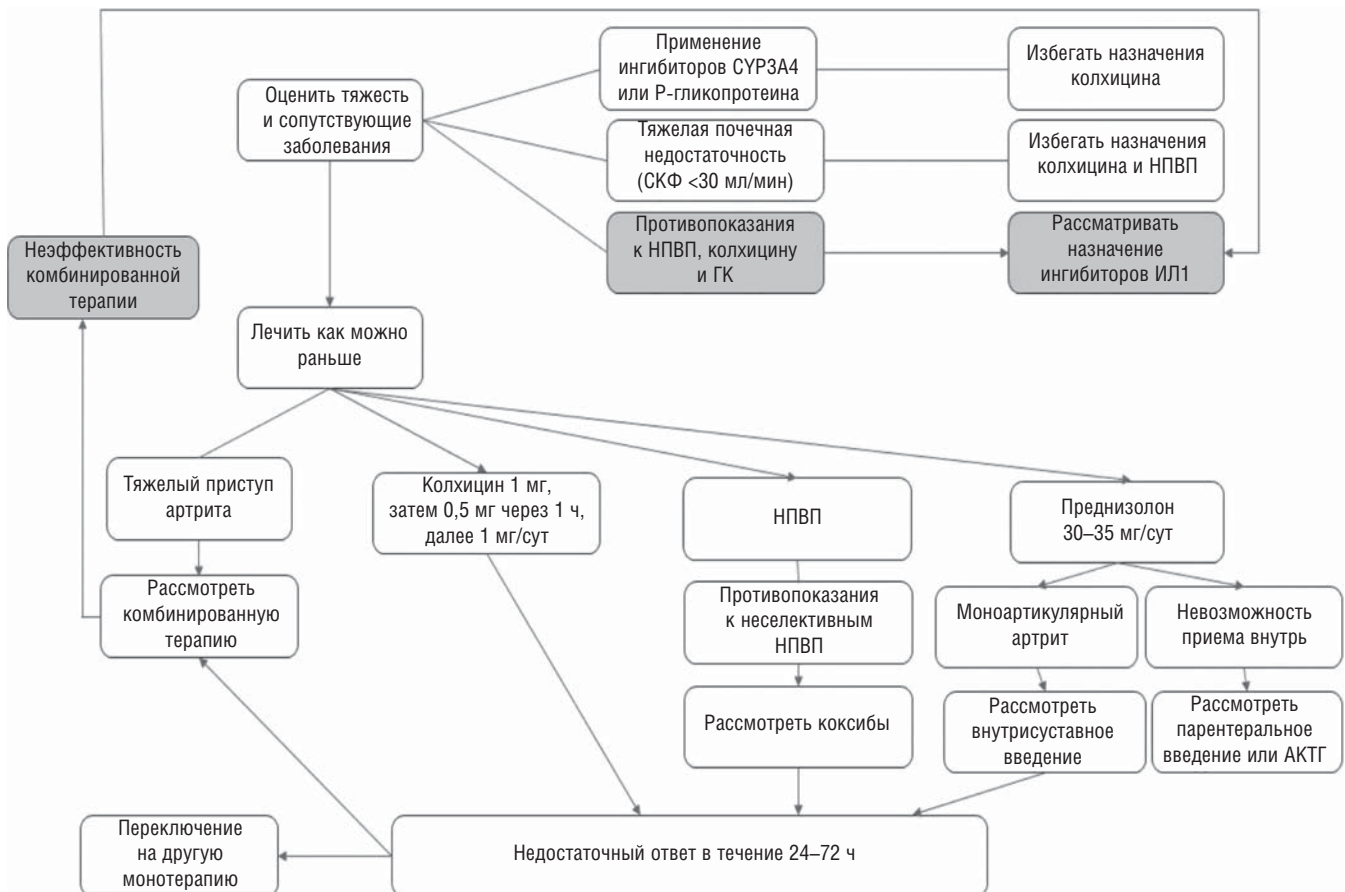
Эндогенные	Экзогенные
<i>Зависимые от активации NLRP3-инфламмосомы</i>	
Сигнал 1 активации NLRP3-инфламмосомы <ul style="list-style-type: none"> • C5a • ГМ-КСФ • S100A8/A9 • Лейкотриен B4 	Сигнал 1 активации NLRP3-инфламмосомы <ul style="list-style-type: none"> • Длинные цепи насыщенных жирных кислот (пальмитаты) • Пики системного уровня ацетатов (прием алкоголя) • Ингибция ангиотензин-превращающего фермента (посредством рецепторов кинина B1)
Генетические <ul style="list-style-type: none"> • Аллель риска PPARGC1B rs45520937 • SNPs CARD8, CD14, ILB 	
Эпигенетические <ul style="list-style-type: none"> • Некоторые ацетилазы гистона класса I • miR-155 	
Другие <ul style="list-style-type: none"> • Изменение поверхностной конфигурации кристаллов МУН • Гиперурикемия: снижение аутофагии и экспрессии ИЛ1Ra • Старение лейкоцитов 	
<i>Независимые от активации NLRP3-инфламмосомы</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Нейтрофильные ферменты (катепсин G, эластаза, протеиназа 3): секреция ИЛ1β • Активация Сук: рекрутирование P13K, активация NF-κB, секреция ИЛ1β • Инфлюкс Ca2+: активация кальпатинов, секреция ИЛ1α 	

Примечание. ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор роста.

ний уровня мочевой кислоты в крови. Дополнительный механизм генетической предрасположенности может быть связан с полиморфизмом гена *TLR4* (rs2149356), обеспечивающего, как уже отмечалось, примирование (первый сигнал) активации NLRP3-инфламмосомы. Еще один генетический фактор ассоциируется с полиморфизмом гена *PPARGC1B*, который является ко-активатором ИЛ1β – PPARγ (peroxisome proliferator-activator receptor γ), усиливающим экспрессию NLRP3 и ИЛ1β. Спонтанное разрешение воспаления, характерное для течения подагрического артрита, связано со многими факторами – формированием нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular trap – NETs), активностью АМПК (AMP-activated kinase), которые модулируют активность ИЛ1β и других «провоспалительных» медиаторов (например, CXCL1), синтезом противовоспалительных цитокинов – трансформирующий фактор роста β, ИЛ10, ИЛ1Ра, аннексин А1 (ингибитор фосфолипазы А2). Особый интерес представляет участие α1-антитрипсина (ААТ), сезонные колебания которого связаны с синтезом цитокинов при подагрическом артрите. Напомним, что ААТ – член семейства серпинов (SERPIN – SERine Protease INhibitors), обладающий способностью подавлять активность сериновых протеаз и синтез ИЛ1β. Представляют интерес изучение противовоспалительной активности ингибитора ААТ, который обладает способностью подавлять каспазу 1 и синтез ИЛ1 и ФНОα, а также индуцировать экспрессию ИЛ1Ра и белка, связанного с ангиопоэтином.

Недавно было показано, что гибридный белок, представляющий собой молекулу α1-антиприсина, соединенную с Fc-фрагментом IgG, подавляет развитие острого подагрического артрита, что ассоциируется с увеличением продукции ИЛ1β и ИЛ1Ра [17].

Средствами стандартной терапии подагры являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин и глюкокортикоиды (ГК) [18–20]. Однако возможность применения стандартной терапии может быть лимитирована наличием противопоказаний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, сниженная функция почек, заболевания желудочно-кишечного тракта [21, 22]. Нередки и случаи недостаточной эффективности или полной невосприимчивости к традиционной противовоспалительной терапии подагрического артрита. Невозможность проведения адекватной симптоматической терапии таким больным, во-первых, приводит к большей частоте и тяжести приступов артрита, во-вторых, способствует повреждению суставов и снижению качества жизни, в-третьих, это может быть препятствием для назначения уратснижающих препаратов, прием которых ассоциируется с увеличением частоты артритов в первые месяцы терапии [23]. При невозможности коррекции дозы аллопуринола по отношению к скорости клубочковой фильтрации (СКФ) около трети пациентов, принимающих высокие дозы препарата, не достигают целевого уровня мочевой кислоты (МК) <360 мкмоль/л [24]. Не может полностью решить проблему и применение фебуксостата – другого ингибитора ксантиноксидазы, более



Алгоритм купирования приступа подагрического артрита. АКТГ – адренокортикотропный гормон

мощного по сравнению с аллопуринолом [25]. Осложняет задачу и необходимость ограничения применения фебуксостата у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском: результаты недавно завершившегося рандомизированного исследования у пациентов с подагрой продемонстрировали больший в сравнении с аллопуринолом риск сердечно-сосудистой и общей смертности при применении фебуксостата [26].

Применение ингибиторов ИЛ1 рекомендовано Европейской антиревматической лигой (EULAR) для лечения подагры у пациентов с частыми приступами артрита и противопоказаниями к назначению колхицина, НПВП и ГК, а во время терапии должна быть отрегулирована уратснижающая терапия [27] (см. рисунок).

Из трех доступных в настоящее время ингибиторов ИЛ1 (канакинумаб, анакинра, рилонацепт) в утвержденных Европейским медицинским агентством (ЕМА) и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) рекомендаций подагра указана только для канакинумаба, благодаря высокой эффективности канакинумаба, показанной в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (табл. 2).

Первым из приведенных в табл. 2 было двойное слепое рандомизированное активно контролируемое исследование II фазы продолжительностью 24 нед, в котором у 432 больных подагрой тестировались различные дозы канакинумаба [28]. Схемы терапии, определяемые при рандомизации, включали подкожные инъекции 25, 50, 100, 200 или 300 мг канакинумаба в 1-й день или четыре инъекции с 4-недельным интервалом (50 мг в 1-й день и на 4-й неделе и 25 мг на 8-й и 12-й неделях) или ежедневный прием колхицина 0,5 мг/сут внутрь на протяжении 16 нед. В качестве показателей эффективности были

число предотвращенных приступов артрита при использовании различных доз канакинумаба по отношению к среднему числу приступов в группе пациентов, принимавших колхицин; подсчет среднего числа приступов артрита у одного пациента, доли пациентов с хотя бы одним приступом артрита, среднее время до первого приступа и средняя длительность приступов, средний сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ) в течение 16 нед после рандомизации. Первой из указанных целей исследование не достигло, так как предполагаемая эквивалентная колхицину доза канакинумаба оказалась ниже диапазона исследуемых доз. Было установлено, что среднее число приступов артрита было меньшим для любых доз канакинумаба, максимально — от 100 до 300 мг. При использовании в дозах канакинумаба ≥ 50 мг среднее число приступов было на 62–72% меньше, чем в случае приема колхицина, а риск приступа хотя бы одного приступа артрита ниже на 64–72%.

Важно, что все пациенты параллельно принимали от 100 до 300 мг/сут аллопуринола, и, тем самым, исследование продемонстрировало возможность минимизировать вероятность обострений артрита, увеличивающуюся при проведении любой уратснижающей терапии в первые месяцы после ее инициации, а преимущества канакинумаба были продемонстрированы при сравнении с колхицином — «золотым стандартом» профилактики приступов артрита.

Возможность эффективного применения канакинумаба с целью профилактики приступов артрита у пациентов с тяжелой тофусной подагрой, резистентной к любой другой, в том числе комбинированной, противовоспалительной терапии, была оценена нами в открытом проспективном исследовании у 20 больных хронической тофусной подагрой [29]. Всем пациентам однократно

Таблица 2 Эффективность канакинумаба у пациентов с подагрическим артритом по данным рандомизированных контролируемых исследований

Исследование, продолжительность, источник	Фаза	Число пациентов	Дозы канакинумаба	Препарат сравнения	Основные результаты
NCT00819585, 24 нед [28]	II	432	25, 50, 100, 200, 300 мг, или 50 мг исходно и через 4 нед, или 25 мг исходно, через 8 и 12 нед	Колхицин 0,5 мг каждый день	<ul style="list-style-type: none"> • Все дозы канакинумаба снижали риск острых приступов подагрического артрита • Достоверное снижение острых приступов подагрического артрита на протяжении 16 нед (по сравнению с колхицином) при применении канакинумаба в дозах 100 и 300 мг • Предотвращение как минимум одного острого приступа артрита на 64–72% отмечено при применении канакинумаба в дозе ≥ 50 мг (по сравнению с колхицином) через 16 нед
NCT00798369, 8 нед [30]	II	200	10, 25, 50, 90, 150 мг, однократно	Триамцинолона ацетонид (ТА) 40 мг, однократно	<ul style="list-style-type: none"> • Все дозы канакинумаба уменьшали интенсивность боли • Уменьшение боли на фоне лечения канакинумабом более выражено, чем ТА через 25, 48 и 72 ч • Средняя продолжительность времени, необходимого для 50% уменьшения интенсивности боли на фоне лечения канакинумабом в дозе ≥ 50 мг, меньше, чем на фоне ТА • Время до развития острых приступов подагрического артрита на фоне канакинумаба больше, чем ТА
β -RELIEVED, β -RELIEVED II, 24 нед [31]	III	465	150 мг, однократно	ТА 40 мг, однократно	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение канакинумабом (уменьшение боли) превосходит ТА через 24, 48 и 72 ч после инфузии • 62% замедление обострения острых приступов подагрического артрита через 12 нед и 56% через 24 нед • Снижение риска острых приступов подагрического артрита на 66% через 12 нед • Снижение среднего числа новых острых приступов подагрического артрита на 63% через 12 нед

подкожно вводили канакинумаб 150 мг. За 1 день до инъекции прием НПВП и/или колхицина был прекращен, а через 2 нед после инъекции назначали аллопуринол, дозу которого подбирали индивидуально, начиная со 100 мг/сут, с последующим увеличением на 100 мг/сут каждые 2 нед (максимально – 800 мг/сут) до достижения целевого уровня МК (<360 мкмоль/л). Через 14 дней после инъекции канакинумаба у 8 (40%) больных артриты полностью купировались, потребность в приеме НПВП оставалась лишь у трех пациентов. При оценке через 120 дней оказалось, что лишь у половины пациентов за время наблюдения отмечались приступы артритов, в противовоспалительной терапии нуждались лишь 4 из 20 пациентов, а целевой уровень МК был достигнут в 17 из 20 случаев. Достоверно улучшились показатели качества жизни: оцененные по индексу SF-36v1 физический компонент здоровья (PCS) с 39±6,9 до 44,5±9,4 (p<0,05) и психологический компонент здоровья (MCS) с 52,6±7,6 до 55,6±8,2 (p<0,01), а также индекс HAQ с 1 [0,1; 1,5] до 0,7 [0; 0,9] (p<0,05).

Вторая часть исследования II фазы была короче (8 нед), число пациентов – меньшим (200 пациентов), но включались только пациенты, рефрактерные к терапии НПВП и/или колхицином или имеющие к ним противопоказания [30]. Исследование также было ослеплено. Критерием включения было наличие боли выше 50 мм по 100-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), рандомизация предопределяла выбор однократно вводимой дозы канакинумаба (10, 25, 50, 90 или 150 мг подкожно) или триамцинолона ацетонида (ТА) 40 мг внутримышечно. Первой задачей было определение минимальной дозы канакинумаба, эквивалентной по эффективности ТА через 72 ч после инъекций по динамике интенсивности боли по ВАШ. Вторичные конечные точки включали среднее время, необходимое для 50% снижения боли и до рецидива приступа артрита, динамику сывороточных уровней СРБ и сывороточного амилоида А (SAA), глобальную оценку эффективности терапии врачом и пациентом. Канакинумаб в любых дозировках снижал интенсивность боли лучше, чем ТА через 72 ч после введения препаратов, все вторичные конечные точки в группе канакинумаба 150 мг превосходили ТА. Риск развития обострений артрита на протяжении 8 нед наблюдения при применении

канакинумаба был почти в 2 раза меньше (на 94%). Снижение сывороточных уровней белков острой фазы также было в случае применения канакинумаба, за исключением самой низкой из назначаемых доз. Очевидно, что у значительной части больных терапия канакинумабом была безальтернативной, учитывая, что почти в половине случаев инъекции ТА не оказывали достаточного эффекта, предшествующая терапия НПВП и/или колхицином была либо неэффективной, либо невозможной из-за наличия противопоказаний.

Отдельно в этой работе было проанализировано влияние канакинумаба на качество жизни, оцененное при помощи опросника SF-36 [31] (табл. 3). Через 7 дней терапии после инъекции канакинумаба, особенно при применении дозы 150 мг, отмечалось улучшение показателей качества жизни, прежде всего отражающих физический компонент здоровья. Средние показатели по всем шкалам достигли или превысили среднепопуляционные значения; в группе ТА они, напротив, были на 10–20 пунктов ниже популяционных.

Последующие два двойных слепых многоцентровых контролируемых 12-недельных исследования III фазы, проведенных по одному протоколу и объединенных для анализа (β-RELIEVED и β-RELIEVED II), ставили перед собой цель оценить как эффективность инъекций канакинумаба в дозе 150 мг для купирования приступов артрита у пациентов с подагрой, так и возможность их профилактики артрита в сравнении с 40 мг ТА внутримышечно [32]. В данное исследование включались пациенты с острым приступом артрита длительностью ≤5 дней, интенсивностью боли по ВАШ >50 мм наряду с неэффективностью или противопоказаниями к НПВП и/или колхицину и историей трех приступов артрита за последний год до включения. Помимо оценки первичной эффективности в отношении интенсивности боли через 72 ч после инъекции определялась вероятность приступов артрита на протяжении 12 нед, а затем – 24 нед и профиль безопасности канакинумаба.

Различия в отношении интенсивности боли становились достоверно значимыми уже через 24 ч (в β-RELIEVED – через 12 ч, а в β-RELIEVED II – через 48 ч) после инъекции (в среднем на снижение интенсивности боли по ВАШ было на 11,7 мм больше в группе канакину-

Таблица 3 Влияние канакинумаба и ТА на показатели качества жизни у пациентов с подагрическим артритом (через 12 нед)

Домены исходов	Показатели	Характеристика эффекта	Канакинумаб, %	ТА, %
МК	Концентрация в сыворотке	>25% снижение	6,5	8,8
Частота обострений	Обострения в течение последних 4 нед	Отсутствие	90,2***	68,1
	Новые обострения в период РКИ		71,6***	51,5
	Использование препаратов «по требованию»		58,7***	38,4
Боль	Интенсивность боли в течение последних 4 нед (шкала GIS)	Снижение более чем на два пункта	85,0*	74,3
	Телесная боль (SF-36. Шкала 1–100)	Снижение более чем на 10 пунктов	66,1	58,6
Общий ответ пациентов	Каково ваше самочувствие в течение последних 4 нед (SF-36. Шкала 1–100)	Снижение более чем на два пункта	69,0	58,4
	Общий эффект лечения Шкала GIS (0–100)	Приемлемый, хороший, отличный >8 пунктов	94,3** 81,4	85,4 70,2
HAQ	Качество жизни, связанное с подагрой	Улучшение более чем на один пункт	41,5**	18,8
	Физическое состояние, связанное с подагрой	То же	31,1**	19,5
GIS (очень плохо – отлично)	Психическое состояние, связанное с подагрой	Улучшение более чем на один пункт	30,5**	10,4
Среднее значение «ответивших» (число показателей)			65,0***	49,9

Примечание. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Таблица 4 Частота выявления НЛР у пациентов с подагрой на фоне лечения канакинумабом по данным рандомизированных контролируемых исследований

Исследование, продолжительность, источник	Число пациентов	Дозы канакинумаба	Препарат сравнения	НЛР, %	Тяжелые НЛР, %	Любые инфекционные НЛР, %	Тяжелые инфекционные НЛР, %
NCT00819585, 24 нед [28]	432	25, 50, 100, 200, 300 мг, или 50 мг исходно и через 4 нед, или 25 мг исходно и через 8 и 12 нед	Колхицин 0,5 мг каждый день	54,2 против 53,7	4,3 против 5,6	18,8 против 12,0	1,2 против 0
NCT00798369, 8 нед [30]	200	10, 25, 50, 90, 150 мг, однократно	ТА 40 мг, однократно	41,3 против 42,1	2,8 против 1,8	7,0 против 7,0	0,7 против 0
β-RELIEVED, β-RELIEVED II, 24 нед [31]	456	150 мг, однократно	ТА 40 мг, однократно	66,2 против 52,8	8,0 против 3,5	20,4 против 12,2	1,8 против 0

маба в сравнении с ТА) и сохранялись при дальнейшем наблюдении (разница через 72 ч составила 11,7 мм; $p < 0,0001$), а потребность в дополнительном приеме анальгетиков в группе канакинумаба была меньшей (37% в группе канакинумаба и 55% в группе ТА; $p = 0,0001$). У 52% пациентов, получивших 150 мг канакинумаба, болезненных суставов к этому сроку уже не было, тогда как среди пациентов, получивших ТА, их было всего 29% ($p < 0,0001$). Канакинумаб значительно увеличил срок до наступления нового приступа артрита и риск рецидива артрита (на 63% через 12 нед и на 56% через 24 нед). Более того, медиана времени до нового приступа артрита для канакинумаба составила 168 дней, что превысило длительность исследования (24 нед).

Дальнейшие исследования показали, что преимущества в эффективности канакинумаба сохраняются и у пациентов с хронической болезнью почек. Показано, что назначение пациентам с 3-й и выше стадией ХБП (СКФ < 60 мл/мин) канакинумаба 150 мг подкожно на 54% больше, в сравнении с ТА 40 мг внутримышечно, снижало риск развития приступов артрита при схожем профиле безопасности [33].

Отдельно были обобщены данные о возможности назначения канакинумаба больным подагрой старше 65 лет, также в сравнении с ТА [34]. Эффективность канакинумаба намного превышала таковую у ТА в скорости наступления анальгезии и в ее выраженности и снижении частоты обострений артрита на протяжении 24 нед наблюдения. В клинической практике также описаны случаи успешного применения препарата у пациентов пожилого возраста с тяжелой тофусной подагрой, резистентных к иной противовоспалительной терапии [35, 36].

Важные результаты получены D.H. Solomon и соавт. [37], проанализировавшими частоту приступов подагрического артрита в исследовании CANTOS (Canakinumab ANtiinflammatory Thrombosis Outcome Study). Из 195 пациентов, имевших как минимум один приступ подагрического артрита за время наблюдения, только 87 (45%) имели предшествующий диагноз подагры. Общая средняя частота приступов составила 0,52 приступа на 100 человеко-лет, в группе плацебо показатель был равен 0,80 приступа на 100 человеко-лет, в группе канакинумаба — 0,38 приступа на 100 человеко-лет, т. е. более чем в два раза меньшим. При этом канакинумаб, не влияя на сывороточный уровень МК, значительно снижал вероятность приступа подагрического артрита при всех исходных ее концентрациях

независимо от истории подагры и при применении всех исследуемых доз препарата. Таким образом, риск первого приступа артрита в сравнении с плацебо уменьшался в среднем на 52%.

Терапия канакинумабом в целом переносится хорошо, хотя во всех исследованиях применение канакинумаба отождествлялось с ростом инфекционных нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в том числе серьезных (табл. 4). Вероятность НЛР была сопоставимой для любых из применяемых доз канакинумаба (51,9–58,5%) и колхицина (53,7%). Большинство НЛР не были легкими или умеренными, тяжелые зарегистрированы у 14 (4,3%) пациентов, получивших канакинумаб, и 6 (5,6%) — колхицин. Все 6 случаев тяжелых инфекций у 4 пациентов были в группе канакинумаба. В другом исследовании II фазы общая частота НЛР также была сопоставимой (41,3% в группе канакинумаба и 42,1% — ТА), как и серьезных НЛР (2,8 и 1,8% соответственно). Единственный случай инфекционного бронхита был отмечен в группе канакинумаба, но связь с приемом препарата была, с точки зрения исследователей, маловероятной. Наконец, в объединенных для анализа исследованиях III фазы, где доза канакинумаба составила 150 мг однократно, различия в частоте НЛР (66,2% в группе канакинумаба и 52,8% — ТА) были обусловлены инфекционными НЛР, главным образом, нетяжелыми инфекциями верхних дыхательных путей (20,4% у получивших канакинумаб и 12,2% у пациентов, получивших ТА). Ни в одном из исследований смертельных случаев, ассоциированных с инфекционными заболеваниями, зарегистрировано не было. Хотя применение канакинумаба сопровождалось умеренным снижением уровней тромбоцитов, лейкоцитов и нейтрофилов крови, клинического значения это не имело.

Рекомендации

- Лечение канакинумабом показано в качестве симптоматической терапии у пациентов взрослого возраста, страдающих частыми атаками подагрического артрита (по крайней мере три атаки в течение предыдущих 12 мес), которым противопоказано назначение НПВП и колхицина или у которых имеет место низкая толерантность, либо противопоказания, либо отсутствие достаточного эффекта при назначении этих препаратов, или у которых невозможно назначение ГК.

- Рекомендованная доза канакинумаба составляет 150 мг (подкожно) и должна назначаться как можно раньше при появлении первых признаков обострения артрита. При необходимости повторного введения канакинумаба интервал между инфузиями должен быть не менее 12 нед. При отсутствии эффекта после первой инфузии проведение повторных инфузий нецелесообразно.
- Лечение канакинумабом должно проводиться ревматологом, имеющим опыт лечения подагры и применения терапии ГИБП.
- До начала терапии следует исключить наличие активной и латентной туберкулезной инфекции согласно национальным рекомендациям.

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

1. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:649-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91
2. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016;388:2039-52. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00346-9
3. Dalbeth N, House ME, Aati O, et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):908-11. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206397
4. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15(1):123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9
5. Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив*. 2017;87(5):10-9 [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, et al. Independent risk factors for severe cardiovascular complications in men with gout: results of a 7-year prospective study. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;87(5):10-9 (In Russ.)].
6. Clarson LE, Chandratre P, Hider SL, et al. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(3):335-43. doi: 10.1177/2047487313514895
7. Chandratre P, Mallen C, Richardson J, Muller S, Hider S, Rome K, Blagojevic-Bucknall M, Roddy E. Health-related quality of life in gout in primary care: Baseline findings from a cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):61-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.005
8. So A, Dumusc A, Nasi S. The role of IL-1 in gout: from bench to bedside. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(Suppl 1):i12-i19. doi: 10.1093/rheumatology/kex449
9. So AK, Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(11):639-47. doi: 10.1038/nrrheum.2017.155
10. Terkeltaub R. What makes gouty inflammation so variable? *BMC Med*. 2017;15(1):158. doi: 10.1186/s12916-017-0922-5
11. Desai J, Steiger S, Anders HJ. Molecular Pathophysiology of Gout. *Trends Mol Med*. 2017;23(8):756-68. doi: 10.1016/j.molmed.2017.06.005
12. Crisan TO, Cleophas MC, Oosting M, et al. Soluble uric acid primes TLR-induced proinflammatory cytokine production by human primary cells via inhibition of IL-1Ra. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:755-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206564
13. Cleophas MC, Crisan TO, Joosten LA. Factors modulating the inflammatory response in acute gouty arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(2):163-70. doi: 10.1097/BOR.0000000000000366
14. Crisan TO, Netea MG, Joosten LA. Innate immune memory: Implications for host responses to damage-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*. 2016;46(4):817-28. doi: 10.1002/eji.201545497
15. Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA, Merriman TR. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(6):341-53. doi: 10.1038/s41584-018-0004-x
16. Ter Horst R, Jaeger M, Smeekens SP, et al. Host and environmental factors influencing individual human cytokine responses. *Cell*. 2016;167:1111-24.e13. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.018
17. Joosten LA, Crisan TO, Azam T, et al. Alpha-1-anti-trypsin-Fc fusion protein ameliorates gouty arthritis by reducing release and extracellular processing of IL-1 β and by the induction of endogenous IL-1Ra. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1219-27. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206966
18. Елисеев МС. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):141-6 [Eliseev MS. New international recommendations for the diagnosis and treatment of gout: simple answers to simple questions. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):141-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-141-146
19. Dalbeth N, Bardin T, Doherty M, et al. Discordant American College of Physicians and international rheumatology guidelines for gout management: consensus statement of the Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN). *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(9):561-8. doi: 10.1038/nrrheum.2017.126
20. Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):600-9 [Eliseev MS. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):600-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-600-609
21. Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med*. 2011;124:155-63. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.09.012
22. Schlesinger N. Difficult-to-treat gouty arthritis. A disease warranting better management. *Drugs*. 2011;71:1413-39. doi: 10.2165/11592290-000000000-00000
23. Doherty M, Jansen TL, Nuki G, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1765-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201687
24. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1522-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210872

25. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1540-8. doi: 10.1002/art.24209
26. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018;378:1200-10. doi: 10.1056/NEJMoa1710895
27. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
28. Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1264-71. doi: 10.1136/ard.2010.144063
29. Елисеев МС, Желябина ОВ, Мукагова МВ, Насонов ЕЛ. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1 β канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. Современная ревматология. 2015;9(2):16-22 [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov EL. Clinical experience with the interleukin 1 β blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(2):16-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-16-22
30. So A, De MM, 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. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3064-76. doi: 10.1002/art.27600
31. Schlesinger N, De Meulemeester MD, Pikhak A, et al. Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health-related quality of life in patients with difficult-to-treat gouty arthritis by suppressing inflammation: results of a randomized, dose-ranging study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R53. doi: 10.1186/ar3297
32. Schlesinger N, Alten R, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1839-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200908
33. Sunkureddi P, Bardin T, Alten R, et al. Efficacy and safety of canakinumab in gouty arthritis patients with chronic kidney disease stage ≥ 3 . *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl 3):447.
34. Alten R, Bloch M, Bardin T. Efficacy and safety of canakinumab vs triamcinolone acetonide in persistent or elderly gouty arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl 3):700.
35. Marotto D, De Santis A, Chessa D, et al. A Beacon in the Dark: Canakinumab. A New Therapeutic Perspective in Chronic Tophaceous Gout. *Rheumatol Ther.* 2018;5(1):303-10. doi: 10.1007/s40744-018-0104-8
36. Елисеев МС, Желябина ОВ, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Опыт применения ингибитора интерлейкина 1 β у больного с хронической тофусной подагрой. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):99-101 [Eliseev MS, Zhelyabin OV, Barskova VG, Nasonov EL. Experience of administration of canakinumab, an interleukin 1 β inhibitor, in a patient with chronic tophaceous gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):99-101 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-99-101
37. Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG, et al. Relationship of Interleukin-1 Blockade With Incident Gout and Serum Uric Acid Levels. *Ann Intern Med.* 2018;18:1-8. doi: 10.7326/M18-1167