

## АУТОИММУННЫЕ РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СИНДРОМЫ, ГРАНИ СОПРИКОСНОВЕНИЯ

Елоева З.В., Киселева Л.П., Филонова Т.А.,  
Матвиенко С.А., Апанасенко О.Н.,  
Кривошей А.В., Москаленко А.С.

Харьковская медицинская академия  
последипломного образования, кафедра педиатрии  
61013, г. Харьков, ул. Шевченко, 133 E-mail:  
pdnev@med.edu.ua

Открытие Джорджем Келлером и Цезарем Мильштейном гибридной технологии (1975 год), создание бессмертного клона  $\beta$ -лимфоцитов, продуцирующих антитела заданной специфичности – моноспецифичные/моноклональные, положило начало новой эре в терапии онкогематологических и аутоиммунных заболеваний, биологической терапии. Прорывом в лечении ревматических болезней явилось создание Марком Фельдманом и Равиндером Майни (институт Кеннеди, Лондон) химерных моноклональных антител к провоспалительному цитокину – ФНО $\alpha$ , медиатору развития хронического синовита, деструктивного компонента ревматоидного воспаления, индуктору синтеза других провоспалительных цитокинов. Раскрытие в последующем тонких механизмов развития ревматических болезней, более глубокое понимание патофизиологии аутоиммунного процесса привело к определению новых терапевтических мишеней: провоспалительных цитокинов, пулов Т и  $\beta$  – лимфоцитов, внутриклеточных и внеклеточных сигнальных путей. Потенциальными целями для иммуномодуляции являются сигнальные трансдукционные системы, обеспечивающие связывание цитокинов с клеточными рецепторами, а так же внутриклеточные киназы, ответственные за сигнальную внутриклеточную трансмиссию.

Биологическая терапия с конца XX столетия продолжает широко внедряться в клиническую практику, входит в протоколы лечения многих ревматических болезней (ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориатического артрита .....), в том числе у детей, считается высокоэффективной, оставаясь при этом болезнь модифицирующей, но не контролирующей [1,2,3,4]. Биопрепараты, блокируя воспаление, к сожалению, не в состоянии обеспечить достижения длительной ремиссии у большинства пациентов. По данным многоцентровых исследований в 21-35 % случаев терапия отменяется в течение года из-за отсутствия эффекта, развития осложнений [1,3]. Разная отвечаемость на биотерапию – антицитокиновую, лимфоцитонаправленную, отсутствие эффекта у трети и более пациентов, несмотря на смену терапевтической мишени, рецидивы болезни после отмены терапии еще раз свидетельствуют о патогенетической неоднородности ревматических болезней, не полном раскрытии отдельных звеньев

развития аутоиммунных процессов. Расстройство механизмов иммунного контроля за индивидуальным и однородным антигенным составом организма проявляется различными иммунопатологическими состояниями: аллергией, иммуно-дефицитными состояниями, аутовоспалительными синдромами и болезнями иммунной агрессии, отличающимися от чисто иммунных и чисто аллергических развитием патологических иммунных реакций направленных против антигенов собственных клеток и не клеточных структур организма. Отмена анергии Т и В лимфоцитов к аутоантигенам, продукция аутоантител при активации сигнальных путей/молекул, повышенный синтез провоспалительных цитокинов – ключевые звенья развития аутоиммунного воспаления с разной направленностью и степенью выраженности иммунного ответа/реакции при каждой нозологической форме [1,5]. В сложном патогенезе аутоиммунных ревматических болезней воспаление является интегральным звеном в цепи изменений сразу после воздействия причинного фактора, инициируя нарушения в системе крови, гемостаза, развитие иммунопатологических процессов и реакций со срывов толерантности к собственным тканям организма (ключевые звенья развития аутоагрессии), мультисистемное поражение соединительной ткани и суставов [5,7].

Своеобразие развития воспаления, его острое и хроническое течение, различные комбинации медиаторов воспаления, характер и выраженность иммунного ответа в большой мере зависят от генетических особенностей организма. Логичным было бы предположить ключевую роль малых генных мутаций в инициации развития аутоагрессии, активации сигнальных молекул, иммунокомпетентных клеток с нарушением их кооперации, продукцией провоспалительных цитокинов, как следствие воздействия персистирующей вирусно-бактериальной инфекции и неинфекционных агентов. В этой связи интересным представляется сопоставительный анализ патогенетических механизмов развития, клинической симптоматики аутоиммунных ревматических заболеваний и имитирующих клинику ревматических болезней генетически детерминированных аутовоспалительных синдромов (АВС), мутация генов в развитии многих из которых уже доказана. Статья составлена на основе обзора литературы с анализом работ отдельных исследователей проясняющих возможные механизмы развития АВС и одного из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний человека/из группы ревматических болезней – ревматоидного артрита (РА), изначально стоящего на грани двух механизмов развития – аутоиммунного (суставная форма болезни) и аутовоспалительного. Системная форма РА, болезнь Стилла у взрослых в настоящее время рассматривается как полигенное/мультифакториальное, аутовоспалительное заболевание [1,5].

Доминирующими синдромами/симптомами в дебюте многих ревматических болезней, равно как и аутовоспалительных синдромов является сыпь,

лихорадка, миалгии, миозит, реже серозиты, высокая лабораторная активность процесса. Частое и характерное клиническое проявление болезней данных групп артрит. Отличительными особенностями ревматоидного артрита являются развитие хронического воспалительно-деструктивного синовита, продукция аутоантител (ревматоидного фактора и антител к цитруллинированным пептидам), деструкция хряща и костной ткани, системность проявлений. О значимости/роли наследственного фактора, взаимодействия генотипа со средовыми триггерами в развитии ревматоидного артрита (РА) свидетельствуют близнецовые исследования с конкордантностью у 15-30% монозиготных и менее 5% у дизиготных, а так же иммуногенетические исследования. Высокой чувствительностью к развитию РА обладают носители антигенов гистосовместимости HLA-DRB<sub>1</sub> локуса, особенно при наличии в данном локусе аллели, содержащей аминокислотную последовательность из 5 аминокислот (лейцин, глутамин, лизин, аргинин, аланин), так называемый общий эпитоп (Shared Epitope - SE), что подтверждается у серопозитивных по ревматоидному фактору или антителам к цитруллинированным пептидам больных ревматоидным артритом [1,5,7]. Наиболее тесно ассоциированы с развитием ревматоидного артрита локусы HLA-DRB<sub>1</sub> x0401, HLA-DRB<sub>1</sub> x0404, определяемые у 50-60% и у 27-37% больных РА соответственно. Высокая частота носительства данных аллелей дала основание предположить, что селекция Т-клеточного репертуара, презентация антигена и альтерация пептидного средства могут быть одним из пусковых факторов развития аутореактивного адаптивного иммунного ответа. Объяснением наличия связующего звена между развитием ревматоидного артрита и общим эпитопом может так же быть молекулярная мимикрия общего эпитопа микробными протеинами, нарастание Т-клеточной активации, инициируемое содержащими общий эпитоп HLA молекулами и потенциальный провоспалительный сигналинг несвязанный с распознаванием антигена данным эпитопом [1,5]. Взаимосвязь системной форма РА с HLA и продукции аутоантител менее выражена. Воздействие стрессорных/средовых факторов на барьерные ткани организма может индуцировать/вызвать модификацию их белковых структур, образуя из аргининовых остатков/аминокислоты аргинин с помощью фермента пептидиларгининдезаминазы тип I аминокислоту цитруллин, что в норме не определяется в тканях. Результатом данного процесса является количественная или качественная альтерация в цитруллинизации мукозальных белков. Потеря толерантности к таким неэпитопам инициирует развитие антицитруллинпептидного (АЦПА) ответа – выработку антител к цитруллинированным пептидам. К цитруллинированным белкам относятся α-эналаза, кератин, фибронектин, фибриноген, коллаген, виментин (белок, входящий в скелетную структуру клеток, особенно клеток мезимхиального

происхождения) и ряд других белков [7]. 43-63% больных РА пациентов с позитивным антицитруллинпептидным ответом серопозитивны по цитруллинированной α-эналазе, являясь при этом носителями антигенов гистосовместимости HLA-DRB<sub>1</sub> x 04 локуса. Сходное взаимодействие сообщается для цитруллинированных виментина и фибриногена эпитопов [5]. У данных антител/цитруллинированных пептидов нет какой-либо доминантной специфичности, т.е. нет аутоантигена специфичного для РА, но появление этих антител может предопределить прогрессию в клиническую фазу болезни. Антитела к цитруллинированным пептидам у больных РА часто определяются задолго до развития артрита/преартритическая фаза болезни. Значимость их в развитии и поддержании аутоагрессии остается не до конца выясненной. Серопозитивные по АЦПА больные РА отличаются более тяжелым прогрессирующим течением заболевания [5,7].

Генетическая предрасположенность к развитию РА, продукция аутоантител ставят адаптивный иммунитет во главу раннего патогенеза болезни. Центральную роль в иммунопатогенезе РА играет Т-клеточный иммунный ответ на широкий спектр потенциальных патогенов, аутореактивные Т-лимфоциты, Т-лимфоциты хелперы, усиливающие синтез аутоантител В-лимфоцитами, запуская тем самым развитие тканевых проявлений синовита, иммуновоспалительной реакции. Т-лимфоциты составляют более 50% клеточного инфильтрата в синовию. Синовиальная ткань больных РА содержит большое количество миелоидных и плазмоцитоидных дендритических клеток, что экспрессируют цитокины – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, 15, 18 – 23, HLA-молекулы II класса и костимуляторные молекулы, необходимые для Т-клеточной активации и презентации антигена, а так же аутореактивные Т-лимфоциты против цитруллинированных белков [1,5]. При анализе экспрессии генов цитокинов по уровню мРНК и при иммуногистохимическом анализе показано, что синтезируемые клетками синовиальной оболочки ИЛ-12 и ИЛ-18 направляют дифференциацию Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов 1 типа, ИЛ-4 – в сторону Т-хелперов 2 типа, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-23 – для развития Т-хелперов 17 типа. На всех стадиях развития патологического процесса в синовиальной оболочке суставов, лимфоидных фолликулах больных РА обнаруживаются В-лимфоциты и зрелые плазматические клетки, продуцирующие антитела. Помимо синтеза аутоантител В-лимфоциты так же осуществляют презентацию аутоантигена и синтез цитокинов – ИЛ-6, TNFα и лимфотоксин В. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о значительной роли В-лимфоцитов в регуляции Т-клеточного иммунного ответа при РА [1,5,7]. В реализации иммунной толерантности принимает участие CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, субпопуляция Т-лимфоцитов хелперов, получившая название регуляторных Т-лимфоцитов. Они обладают способностью подавлять аутоантигенспецифическую пролиферацию и

эффektorные функции аутореактивных лимфоцитов. В активации, развитии и реализации функции регуляторных Т-клеток принимает участие ядерный фактор транскрипции, связанный с X-хромосомой (Foxp3) – мембранный маркер регуляторных Т-клеток [1,6,9]. У пациентов с РА относительное содержание CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> Т-клеток остается в норме, но функциональная активность их значительно снижена [1,6]. При этом повышается концентрация ИЛ-15 и ИЛ-7, подавляющих регуляторную активность CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> Т-клеток, что меняет Т-клеточный гомеостаз в сторону воспаления. У больных РА снижена экспрессия ИЛ-1 RA (регуляторный антагонист ИЛ-1), ИЛ-10, ИЛ-2, участвующих в генерации Т-регуляторных лимфоцитов, а так же растворимых рецепторов к TNF $\alpha$  и ИЛ-1 связывающих избыток этих цитокинов[7,8]. Т-регуляторные лимфоциты становятся не способными подавить развитие аутоиммунного воспаления. Согласно современной концепции РА условно рассматривается, как болезнь запускаемая Т-хэлперами I типа продуцирующими ФНО $\alpha$  и ИЛ-2, ИФН $\gamma$ . Не менее значимая роль Т-хэлперов 17 типа в развитии РА, субпопуляции, что продуцирует ИЛ-17 A, 17 F, 21 и 23, ФНО $\alpha$ , подавляющие функциональную активность Т-регуляторных лимфоцитов с помощью прямого или опосредованного действия ФНО $\alpha$  и других провоспалительных цитокинов [9].

Из широкого спектра вовлеченных в воспалительный каскад, связанный с артритами цитокинов и хемокинов основными провоспалительными цитокинами в индукции аутоагрессии являются ФНО $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6[5,7,8,10,11,12]. ФНО- $\alpha$  является фундаментальным в данном каскаде активируя экспрессию цитокинов и хемокинов, адгезивных молекул эндотелиальными клетками, синовиальных фибробластов, стимулируя ангиогенез, подавление регуляторных Т-лимфоцитов, индуцируя боль, синтез матриксной металлопротеиназы, активацию остеокластов, синтез других провоспалительных цитокинов, что приводит к развитию хрящевой и костной деструкции. Сходное действие оказывает ИЛ-6, управляя локальной активацией лейкоцитов и продукцией аутоантител, медируя системный эффект, ответ острой фазы воспаления, анемию и дисрегуляцию липидного обмена[10]. Хроническое увеличение уровней ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 в циркуляции вызывает развитие нарушения метаболизма костной ткани на уровне организма, ведущее к появлению клинических признаков остеопороза трубчатых костей. У больных РА повышенная экспрессия цитокинов ИЛ-1 семейства (ИЛ-1 $\alpha$ ,  $\beta$ , 18 и 33), они усиливающих активацию лейкоцитов, эндотелиальных клеток, хондроцитов и остеокластов. Предполагается, что ИЛ-1 является центральным в патогенезе системной формы РА. Повышение уровней ИЛ-1  $\beta$  выявляется в сыворотке, синовиальной жидкости и тканях больных РА, а так же коррелирует со степенью деструкции суставов[2,12]. Уникальный цитокин в семействе ИЛ-1 - ИЛ-18. Присутствующий в кератиноцитах, эпителиоцитах и

моноцитах крови ИЛ-18 индуцирует продукцию INF $\gamma$  клетками НК (натуральные киллеры) и Т-клетками, а так же секрецию ФНО $\alpha$  и хемокинов макрофагами. Увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов сопровождается снижением продукции противовоспалительных и регуляторных цитокинов, что еще больше усугубляет нарушение нормального баланса медиаторов с разной направленностью действия. При проведении иммуногенетических исследований выявлена ассоциация риска развития РА и клинических особенностей болезни со многими высокопродуцирующими аллелями генов провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 $\alpha$  (-889), ИЛ-1 $\beta$  (+3953), ФНО (-308), ИЛ-6 и низкопродуцирующими вариантами генов противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1RA, ИЛ-10)[13,14]. Присутствие высокопродуцирующих вариантов генов противовоспалительных цитокинов у больных РА имеет протективное значение при этой патологии. Высокопродуцирующая аллель – 308 A гена ФНО встречается в три раза чаще в геноме пациентов страдающих РА во взаимосвязи с носительством аллелей антигенов гистосовместимости HLA-DRB, значимость которых в патогенезе/развитии РА доказано многократно [7,14]. Наличие в геноме пациента аллели ИЛ-1 $\beta$  (+3953) негативно сказывается на протекание заболевания, определяет более острое развитие патологии, раннее развитие костно-хрящевой деструкции суставов. Одним из факторов, определяющих повышенную вероятность развития системного артрита, системной красной волчанки, системного ювенильного хронического артрита считается наличие гуанина в положении -174 промотерной части гена ИЛ-6[7,13]. Высоко продуцирующий генотип -174 GG является негативным фактором, провоцирующим развитие аутоиммунных нарушений, тогда как генотип 174 CC позитивный, предупреждающий развитие аутоиммунной патологии. Ассоциируется с развитием РА и полиморфизм гена рецептора ИЛ-6. Более 20-ти лет назад эксперименты по антивирусным механизмам интерферонов привели к открытию ферментов янус киназ (JAK) и их нисходящих эффекторов – преобразователей сигналов активации (STAT). Этот путь передачи сигналов с мембраны клетки на ядро стал основной теорией, объясняющий их разнообразные функции и каким образом широкий спектр растворимых факторов (включая цитокины и гормоны) опосредует эти функции. Многие цитокины для осуществления клеточного сигналинга используют систему передачи сигнала JAK-STAT, где задействованы янус-киназы (janus-kinase, JAK) и транскрипционные факторы STAT (signal transductor and activator of transcription). Связываясь с мембранными рецепторами на клеточной мембране цитокины способны активировать различные пути сигнальной трансдукции – преобразование сигнала на пути от клеточной мембраны к ядру клетки. Нарушение в этой системе передачи сигналов от рецепторов цитокинов приводит к формированию различных форм иммунопатологии и

иммунодефицитных состояний. В то же время гиперактивация JAK-STAT отмечается при аутоиммунных состояниях и опухолях. По современным представлениям сигнальная система JAK-STAT является ключевым компонентом регуляции гемопоза и иммунитета. Семейство JAK-STAT в клетках млекопитающих представлено 4 белками – JAK-1, JAK-2, JAK-3 и TYK-2 (тирозинкиназа-2). В иммунопатологии РА особое значение придается JAK-3, экспрессирующейся больше в клетках иммунной системы (Т- и В-лимфоциты, НК-клетки, моноциты) [7,8]. Доказано, что ингибиторы JAK-3 подавляют синтез ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, матриксной металлопротеиназы и пролиферацию активированных Т-лимфоцитов-хелперов, ИЛ-17, Т-хелперов-17 и ИФН- $\gamma$  Т-хелперными клетками 1 типа. По решению FDA (США) блокаторы сигнальных путей JAK-3 разрешены к клиническому применению наряду с блокаторами ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 в терапии ревматоидного артрита с 2012 года.

Несмотря на открытие столь тонких звеньев в цепи иммунных нарушений, активации сигнальных путей, молекул, более глубокое понимание патофизиологии РА механизмы нарушения толерантности Т- и В-лимфоцитов, ведущие к развитию аутоиммунных нарушений/ процессов остаются нераскрытыми. Блокируя провоспалительные цитокины, пулы Т и  $\beta$  – лимфоцитов и /или их рецепторы, сигнальные пути / молекулы мы с определенной степенью вероятности воздействуем на промежуточные звенья, а не инициальное звено, запускающее патологический процесс. РА включает в себя аутоиммунную суставную форму болезни и аутовоспалительную системную форму. Что индуцирует развитие разных механизмов патологического процесса, является едиными иммунные нарушения в доклинической стадии заболевания или они изначально разные – вопрос открытый. Какую роль играют антитела к цитруллинированным пептидам в развитии аутоагрессии и аутовоспалительного процесса.

Термин аутовоспаление был внедрен в клиническую практику в конце XX ст. D.Kastner, Kissinger[15]. ABC – гетерогенная группа редких, генетически детерминированных состояний, характеризующихся не провоцируемыми приступами воспаления и проявляющихся лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую при отсутствии аутоантител и /или антиген-специфических Т-лимфоцитов [15,16]. Болезни данной группы имеют как общие, так и отличительные признаки, включают согласно Международному сотрудничеству по изучению ABC, объединенному в проект Eurofever более 21 нозологической формы, в том числе врожденные периодические лихорадочные синдромы, криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin associated periodic syndromes), гранулематозные и пиогенные заболевания, дефицит протеосом, хронический рецидивирующий мультифокальный

остеомиелит (Chronic recurrent multifocal osteomyelitis) [16,17,18].

Проект осуществляет организация PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trial Organisation). К аутовоспалительным заболеваниям относятся системные формы ювенильного артрита, болезнь Стилла у взрослых, синдром Вислера-Фанкони, подагра и др., расцениваемые как мультифакториальные аутовоспалительные синдромы.

#### **Общие патогенетические особенности аутовоспалительных синдромов**

- Причина (для большинства синдромов) – наличие одного мутантного гена.
- Наличие генов- «модификаторов» течения заболевания, мутации которых меняют течение заболевания (утяжеляют или ослабляют его).
- Заболевания встречаются преимущественно в определенных этнических группах.
- Основное звено патогенеза – гиперактивация систем естественного (антигеннеспецифического) иммунитета.
- Ведущий медиатор воспаления – ИЛ-1 $\beta$ .
- Гиперпродукция острофазовых реактантов – СРБ, сывороточного амилоида А и др., лейкоцитоз с нейтрофилиезом.

В отличие от аутоиммунных заболеваний в инициации аутовоспалительных синдромов основная роль отводится мутациям в генах, участвующих в реализации иммунного ответа системы врожденного иммунитета, а не механизмам связанным с антиген индуцированным синтезом антител или активацией Т и  $\beta$ -лимфоцитов. Особое место, как пусковой механизм в развитии аутовоспаления занимает создаваемый в нейтрофилах и макрофагах мультипротеиновый цитоплазматический комплекс – инфламасома, регулирующий секрецию провоспалительных цитокинов и, как следствие, запускающий воспалительную реакцию при контакте клеток с инфекционными и не инфекционными агентами. В состав инфламасомы входят белки, кодируемые генами, специфические мутации которых и вызывают развитие ABC[7,20,21]. Наиболее наглядно роль инфламасом в патогенезе ABC можно проследить на примере криопирин-ассоциированных периодических синдромов (Cryopyrin Assotiated Periadic Syndromes - CARS), включающих семейный холодовой аутовоспалительный синдром (Familial Cold Autoinflammatory Syndrom), синдром Макл-Уэлса (Muckle-Wells Syndrom - 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 синдром). Все три заболевания обусловлены мутацией гена CIASI, расположенного на длинном плече первой пары хромосом и кодирующего белок криопирин (NLRP3). Тип наследования аутосомнодоминантный.

Криопирин относится к суперсемейству белков, содержащих домен клеточной смерти (N терминальный PYRIN – домен, ответственный за сигнальные пути апоптоза и воспаление) и центральный нуклеотид-связывающий олигомеризующий домен с лейцин-обогащенным повтором – NOD-LRR (Nucleotid Binding Oligomerization Domain – Leucin Reach Repeat). Все известные мутации являются миссенс-мутациями и в большинстве локализируются в третьем экзоне, кодирующем NOD-LRR – домен, NOD-LRR – белки, выполняя функцию рецептора повреждающих воздействий при активации взаимодействуют с адапторным апоптоз-ассоциированным крапчато-подобным белком (Apoptosis-associated Speck-like protein Contained CARD), образуя вместе мультипротеиновый комплекс инфламасомы, в состав которой входят адапторные белки и каспазы. В инфламасоме ASC-CARD (Caspase recruitment Domain / домен связывающийся с каспазой) через PYRIN – домен соединяется с одним из адапторных белков и с прокаспазой 1. В результате аутокатализа двух молекул прокаспазы 1 освобождается активный домен каспазы. Каспаза 1 обеспечивает главную функцию инфламасомы – процессинг про-ИЛ-1 $\beta$  в активную форму ИЛ-1 $\beta$ , активацию ядерного фактора – KB – Nuclear Factor, участвует в генерации апоптоза, вызывая развитие воспалительной реакции. Мутация генов, кодирующих входящий в состав инфламасомы нуклеотид-связывающий олигомеризующий домен с лейцин-обогащенным повтором приводит к подавлению взаимодействия пирина и каспазы-1, что повышает активность последней, и как следствие, усиливает секрецию интерлейкина 1 $\beta$  [16,20,22].

Ниже представлена клиническая симптоматика ABC, ИЛ-1 и ФНО $\alpha$  опосредованных заболеваний, имитирующих клинику ревматических болезней. Значимость данных цитокинов в развитии суставной и системных форм РА подробно представлена выше.

Семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever – FMF) была описана первой из ABC в 1908 году Janeway и Mosenthal [23,24]. Это аутомно-рецессивное заболевание, в основе развития которого лежит мутация гена MEFM (Mediterranean Fever), расположенного на коротком плече 16-й пары хромосом. Известно более 100 мутаций данного гена. Наиболее распространенные мутации M 694 V (замена кодона метионина на валин) и V 726 A (замена кодона валина на аланин). Распространенной мутацией, связанной с FMF является так же E 148 Q. Указанная мутация ассоциируется с легким течением заболевания [16,25]. Ген MEFM кодирует белок пирин (маренострим), экспрессирующийся больше в клетках миелоидного ряда (нейтрофилах, моноцитах). Пирин, как и криопирин, относится к супер-семейству белков, содержащих «домен клеточной смерти», и участвует в процессинге проинтерлейкина 1 $\beta$  (про ИЛ-1 $\beta$ ) в активную форму ИЛ-1 $\beta$ . Во время атаки болезни у детей и подростков так же отмечается повышение

уровней ИЛ-2, ФНО –  $\alpha$  (тех же цитокинов, что обуславливают развитие хронических воспалительных заболеваний суставов), вне обострения отмечается повышение уровня ИФН  $\gamma$  в крови, экспрессия мРНК ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 в циркулирующих лейкоцитах. Этническая предрасположенность – греки, еврей-сафарды, армяне, турки. Дебют заболевания у 75-80% отмечается в возрасте до 20 лет.

Повторяющиеся эпизоды кратковременной лихорадки могут быть единственным проявлением заболевания [16,18]. Характерный признак болезни абдоминальная боль разной степени выраженности от легкой / умеренной до клиники «острого живота», гепатоспленомегалия. У 5-10% пациентов развивается хронический деструктивный артрит с поражением, кроме коленных, тазобедренных и голеностопных суставов, у отдельных больных с вовлечением в патологический процесс позвоночника, как при спондилите, частые миалгии (больше в мышцах голени). Атаки заболевания сопровождаются повышением острофазовых реактантов: СОЕ, СРБ, гаптоглобина, отмечается лейкоцитоз с нейтрофилием. Возможна транзиторная микрогематурия, протеинурия. Основное осложнение FMF – АА-амилоидоз почек, реже желудочно-кишечного тракта, печени, селезенки, редко сердца, щитовидной железы.

#### **Гипер-иммуноглобулин D-синдром (голландская лихорадка).**

Аутомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена, кодирующего фермент меволонат-киназу, ген расположен на длинном плече 12-пары хромосом, наиболее частая мутация V 3771. То есть данное заболевание не связано с мутациями в генах иммунной системы, а относится к метаболическим. Этническая распространенность – французы, датчане, голландцы. Фермент меволоната киназа участвует в биосинтезе холестерина и изопреноидов. Снижение активности меволонат-киназы нарушает данный процесс на уровне меволонат-фосфата с образованием изопентил-аденина и накоплением меволоната кислоты, снижением синтеза изопреноидов. Истинные механизмы развития гипер-иммуноглобулин D-синдрома остаются не ясными (как дефицит фермента способен периодически вызывать активацию воспалительного ответа остается загадкой). Одна из гипотез развития аутовоспаления – в результате вышеуказанных метаболических процессов, накопления меволоната кислоты нарушаются посттрансляционные изменения отдельных липопротеидов, выполняющих функцию внутриклеточных сигнальных молекул (Ras и др.). Повышение уровня иммуноглобулина D рассматривается как эпифеномен. У больных с гипер-иммуноглобулин D-синдромом во время атаки значительно повышается синтез интерлейкина 1 $\beta$ , острофазовых реактантов, сывороточного амилоида А. Болезнь дебютирует в раннем детском возрасте, эпизоды атаки напоминают таковые при FMF, но более

длительные, от 5 до 7 суток. Интервалы между приступами составляют от 2 до 8 недель (3-6 недель). Обязательным симптомом заболевания является лихорадка, достигающая высоких фебрильных цифр. Больные жалуются на боли в животе, высыпания на коже, артралгии, увеличение лимфоузлов. Основная клиническая симптоматика:

- Высокая рецидивирующая лихорадка с ознобом.
- Продолжительность лихорадочных эпизодов от 2 до 7 (чаще 3-5) дней.
- Сыпь пятнисто-папулезная, уртикарная, редко – петехиально-пурпурная.
- Шейная лимфоаденопатия с болезненными лимфоузлами.
- Боль в животе, рвота, диарея.
- Гепатоспленомегалия.
- Головная боль.
- Артралгии, артрит крупных суставов (не деструктивный).
- Оральные и генитальные язвы.
- Офтальмологическая симптоматика.

После приступа дети выглядят абсолютно здоровыми. Диагностическими маркерами заболевания являются повышение уровня иммуноглобулина D до 100 мг/мл и более в двух исследованиях в сочетании или без с повышением уровня иммуноглобулина A, определение в моче мевалоновой кислоты. Для подтверждения диагноза проводится генетическое типирование с определением мутации гена MBK.

**TRAPS-синдром (Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome)**, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухолей (ФНО). Тип наследования аутосомно-доминантный, ген расположен на коротком плече двенадцатой пары хромосом и кодирует рецептор I типа 55 кДа для ФНО. Носители патологических мутаций гена определяются в разных этнических группах. Мутация при TRAPS-синдроме затрагивает экстрацеллюлярную часть рецептора ФНО – I, приводя к нарушению конформационной структуры белковой молекулы, ее функции. В результате мутации не происходит сброса (шеддинга) рецептора с клеточной поверхности после активации им ФНО. Это приводит к усилению передачи сигналов ФНО в клетку, гиперактивации воспалительного ответа. Блокада шеддинга рецептора с клеточной поверхности долгое время считалась основным механизмом развития воспалительной реакции при TRAPS-синдроме[26]. Шеддинг позволяет нейтрализовать избыток ФНО –  $\alpha$ , связывая провоспалительные цитокины во внеклеточном пространстве, тем самым препятствуя их взаимодействию с мембранным рецептором и передаче сигнала в клетку. В действительности мутантный рецептор утрачивает способность достичь клеточной мембраны, оставаясь в эндоплазматическом ретикулуме. Избыточная нагрузка клеток врожденного иммунитета (моноцитов и макрофагов) мутантным протеином приводит к их активации и продукции

провоспалительных цитокинов, развитию воспалительной реакции[16,17,23,26].

Болезнь может начаться как в раннем детском возрасте (от 2 недель жизни), так и в зрелом возрасте (53 года). Классически характеризуется эпизодами длительной лихорадки, развитием конъюнктивита, появлением полиморфных высыпаний (уртикарных, эритематозных, макулопапулезных), миалгиями, артралгиями, абдоминальной болью, имитируя начало системной формы ювенильного идиопатического артрита. Через 5-6 недель проявления воспалительной реакции спонтанно купируются. Эпизоды периодической лихорадки / воспалительной активности регистрируется не чаще 1-2 раз в год с интервалом 4-6 месяцев, повторяясь стереотипной клинической симптоматикой.

Специфическими / отличительными признаками синдрома являются развитие периорбитального отека (как при дерматомиозите) и моноцитарный фасциит, сопровождающийся болезненной эритемой без повышения активности фермента креатинфосфокиназы.

### **Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin Associated Periodic Syndromes - CAPS).**

Включают семейный холодовой аутовоспалительный синдром, синдром Макл-Уелса, хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром / младенческое мультисистемное воспалительное заболевание[16,24]. Как указывалось ранее, данные заболевания обусловлены мутацией гена CIASI, кодирующего белок криопирин (NLPR3). Белок NLPR3 является ключевым в активации клеток врожденного иммунитета, образуя вместе с адапторным апоптозассоциированным белком цитоплазматический комплекс инфламасому, играющую важную роль в активации провоспалительного цитокина ИЛ-1. Мутация в гене, кодирующем NLPR3, усиливает процессы активации клеток врожденного иммунитета, синтез интерлейкина-1. Роль инфламасомы в развитии аутовоспаления подробно описана выше. Тип наследования аутосомно-доминантный. Все три синдрома отличаются ранним началом (на первом году жизни), проявляются рецидивирующей лихорадкой, сыпью, поражением суставов, центральной нервной системы и рассматриваются в настоящее время как клинические варианты одного заболевания с разной степенью тяжести патологического процесса.

Наиболее легкой формой заболевания считается **семейный холодовой аутовоспалительный синдром / семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome)**. Первые эпизоды болезни наблюдаются с периода новорожденности, проявляясь умеренной лихорадкой, появлением сыпи по типу крапивницы (часто обильной) на туловище, конечностях (высыпания могут быть только над болезненными суставами), артралгиями, миалгиями [16,17,23]. Сыпь

может сопровождаться зудом и болью. При биопсии элементов высыпаний выявляется массивная нейтрофильная инфильтрация. Часто развивается конъюнктивит, выражена потливость, при умеренной лихорадке, вялость, сонливость, тошнота, жажда. Симптомы, возникают после 1-2 часа после воздействия провоцирующего фактора, достигают пика через 6-8 часов, купируются полностью к концу суток. Во время приступов повышаются лабораторные показатели воспалительной реакции, при этом в сыворотке крови не определяется наличие холодových агглютининов и криоглобулинов. Провоцируют развитие синдрома: воздействие холода, перемена температуры окружающей среды (использование кондиционера, проветривание помещения), повышенная влажность. Прогноз заболевания благоприятный, амилоидоз развивается менее чем у 3% больных.

### **Синдром Макл-Уэлса (Muckle-Wells syndrome (MWS))**

промежуточный по тяжести CAPS. Назван по имени авторов, впервые описавших его как необычные рецидивирующие эпизоды лихорадки, уртикарной сыпи и болей в суставах конечностей. Мутация гена *CISI*, кодирующего белок криопирин, определяется у 65-75% пациентов с данным синдромом. Преимущественная этническая распространенность – народы Северной Европы. Начало заболевания возможно в детском возрасте и во взрослом состоянии.

Атаки заболевания / синдрома провоцируются как холодом, так и воздействием высоких температур, стрессом, интенсивной физической нагрузкой, длятся от 1 до 3 дней. Это повторяющиеся эпизоды фебрильной лихорадки, сопровождающейся выраженным нарушением самочувствия и сыпью, ассоциированные с глазными и суставными проявлениями. Температура тела во время атаки может не повышаться. Типичным проявлением заболевания является суставной синдром, помимо артралгий возможно развитие рецидивирующего артрита крупных суставов. Часто развивается конъюнктивит, кератит, эписклерит или иридоциклит. Возможны абдоминальные боли, микрогематурия. Прогрессируют лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия [17,23]. В 50-70% случаев у подростков или в более старшем возрасте, развивается нейросенсорная глухота, как следствие кохлеарного воспаления. Очаговая неврологическая симптоматика не определяется. Хроническое поражение глаз, включая увеит, инфильтраты и рубцы радужки, помутнение роговицы, отек зрительного нерва в последующем ведут к прогрессирующему снижению зрения. Возможно нарушение роста. Прогноз заболевания помимо нарушения слуха, снижения остроты зрения определяется развитием амилоидоза у 25% (20-40%) пациентов. Наряду с повторяющимися эпизодами лихорадки и сыпи заболевание может длительно персистировать.

### **Хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром / младенческое мультисистемное воспалительное заболевание CINCA / NOMID синдром.**

Наиболее тяжелая форма CAPS [17,27]. Мутация гена, кодирующего *NLPR3* определяется у 50-60% больных с данным синдромом. Заболевание дебютирует в раннем детском возрасте, чаще до 1 года, иногда с первых дней жизни ребенка. В патологический процесс вовлекается кожа, суставы и ЦНС. Клиническая картина характеризуется лихорадкой, часто ежедневной, рецидивирующей на протяжении болезни, постоянной высокой лабораторной воспалительной активностью, уртикарными высыпаниями, поражением глаз, опорнодвигательного аппарата и ЦНС. Высыпания появляются в первые дни жизни ребенка, персистируют длительно, практически постоянно, могут быть, помимо уртикарных, папулезными, макуло-папулезными. У 90% пациентов развивается хронический асептический менингит, клинически проявляющейся головной болью, раздражительностью ребенка с развитием в последующем гидроцефалии. Все это приводит к задержке умственного развития, атрофии головного мозга. Возможно развитие эпилептиформного синдрома. Характерно раннее развитие нейросенсорной глухоты, у 2/3 детей поражается опорно-двигательный аппарат, больше в течение первого года жизни. Это может быть транзиторный отек, не оставляющий каких-либо последствий в период между приступами и деструктивный процесс, обусловленный избыточным ростом хряща. Характерно симметричное поражение коленных, голеностопных, локтевых и лучезапястных суставов. Из-за ускоренного роста метафизов и эпифизов длинных трубчатых костей и быстрой оксификации ядер окостенения рано развивается тяжелая артропатия с разрастанием хрящевой ткани. Все это приводит к деформации суставов, развитию контрактур, нарушению функции, является причиной болевого синдрома. Своеобразен внешний облик пациентов. Из-за разрастания хряща формируется лицевой дизморфизм – выдающиеся лобные бугры и седловидная переносица, макроцефалия. Конечности и туловище короткие, руки истончены, множественная деформация суставов. Почти у всех больных развивается конъюнктивит, у 70% - увеит, возможны: атрофия зрительного нерва, поражение дисков зрительных нервов – папиллоэдема, обусловленные внутричерепной гипертензией. Атрофия зрительного нерва приводит к потере зрения. Основным осложнением и причиной гибели пациентов является раннее развитие амилоидоза почек с последующей прогрессирующей полиорганной недостаточностью, остается высокой летальность в подростковом возрасте из-за инфекционных осложнений, неврологических нарушений.

Представленные данные наглядно демонстрируют сходство во многом клинической симптоматики в дебюте аутоиммунных ревматических болезней и врожденных периодических лихорадочных

синдромов, криопирин-ассоциированных синдромов. При различии патогенеза, отличительных особенностях течения заболеваний мишени воспалительной реакции в сравниваемых группах одинаковы: кожа, суставы, серозные оболочки, ЦНС. Осложнением и аутоиммунных, и аутовоспалительных синдромов является развитие АА-амилоидоза, полиорганной недостаточности. Причинные факторы развития многих АВС уже раскрыты. В тоже время патогенетические механизмы развития аутовоспалительных заболеваний скрывают еще много загадок. Болезни данной группы являются уникальной моделью для изучения процессов воспаления, более глубокого понимания молекулярных механизмов возникновения, течения и регуляции воспаления. Как указывалось ранее, в основе развития многих АВС лежит мутация генов, кодирующих белки системы врожденного иммунитета, участвующие в процессинге провоспалительного цитокина ИЛ-1. Учитывая относительно высокую распространенность аллелей, обуславливающих развитие АВС, высказываются предположения об их участии, в частности у гетерозигот, в предрасположенности к другим более частым воспалительным заболеваниям. Многообещающим выглядит изучение генетических основ, исследования по обнаружению возможного носительства патогенных мутаций генов, ответственных за развитие АВС, у пациентов с системными хроническими воспалительными заболеваниями, аутоиммунными ревматическими болезнями, в развитии которых так же значима роль цитокинов ИЛ-1 семейства.

Возвращаясь к истории открытия гибридной технологии следует вспомнить, что в основе предложенного Джорджем Келлером и Цезарем Мильштейном (1975 год) метода лежало слияние антигенспецифических  $\beta$ -лимфоцитов, продуцирующих антитела, с опухолевыми клетками той же тканевой принадлежности и последующего клонирования получившихся гибридов. В результате стало возможным получение «бессмертного» клона клеток-продуцентов, производящих антитела с заданной специфичностью – моноспецифические / моноклональные антитела против опухолевых клеток. Возможно раскрытие, понимание более тонких механизмов развития, цикличности аутовоспалительного процесса, спонтанного купирования воспалительной реакции через 6 часов – 8 недель и более от начала ее с сохранением и без субклинических проявлений, не провоцируемых рецидивов атак, а так же определение носительства патогенных мутаций генов, ответственных за развитие АВС, у пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями поможет выявить / найти то нарушенное/инициальное звено (блокаду / разрыв) в общей цепи взаимосвязи клеток врожденного и адаптивного иммунитета, что является ключевым фактором в развитии аутоагрессии, поликлональной активации клеточного и гуморального звеньев иммунитета, выработки циркулирующих аутоантител, повышении синтеза провоспалительных цитокинов.

### Autoimmune rheumatic diseases and autoinflammatory syndromes, facets of contact

Yeloyeva Z.V., Kiselyova L.P., Filonova T.O., Matviienko S.O., Apanasenko O.N., Krivoshey A.V., Moskalenko A.S.

**Introduction** The peculiarity of the development of inflammation, its acute and chronic course, various combinations of inflammatory mediators, the nature and severity of the immune response is largely arise from the genetic characteristics of the organism. It would be logical to assume the key role of small mutations of genes in initiating the development of autoaggression, activation of signaling molecules, immunocompetent cells with violation of their cooperation, production of pro-inflammatory cytokines, as a consequence of the effect of persistent viral-bacterial infection and non-infectious agents. In this regard, the comparative analysis of pathogenetic mechanisms of development, clinical symptoms of autoimmune rheumatic diseases and genetically determined autoinflammatory syndromes (AIDs), the mutation of genes in the development of many of them has already been proved, would be interesting. **Material & methods** The article is compiled based on the publications review. **Results & discussion** At the heart of the development of autoimmune rheumatic diseases lie mostly the changes in the system of immunobiological surveillance, the adaptive link of immunity. The elimination of T-lymphocyte anergy to autoantigens, increased activity and expansion of clones of T and B lymphocytes, the production of circulating autoantibodies upon activation of signaling pathways / molecules, the secretion of proinflammatory cytokines (IL-1,6, TNF- $\alpha$ ) are the key links in immunopathogenesis of rheumatic diseases. The spectrum of autoimmune rheumatic diseases differs in adults and children. Only children suffer from juvenile idiopathic arthritis, juvenile dermatomyositis, neonatal lupus, Kawasaki disease, and acute rheumatic fever. Both children and adults suffer from systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis, antiphospholipid syndrome, and systemic scleroderma. Dominant symptoms in the debut of autoimmune rheumatic diseases are prolonged fever, skin-vascular syndrome, serositis, arthralgia, arthritis, myalgia, myositis, high laboratory activity indicators. In contrast with most autoimmune disease auto-inflammatory syndromes usually present during childhood. AIDs is a heterogeneous group of rare, genetically determined states characterized by unprovoked attacks of inflammation and manifested by fever and clinical symptoms resembling rheumatic ones in the absence of autoantibodies and / or antigen-specific T-lymphocytes. Diseases of this group have both common and distinctive features that correspond to the Eurofever register of more than 21 nosological forms, including congenital recurrent febrile syndromes, cryopyrin-associated periodic syndromes, granulomatous and pyogenic diseases, proteasome deficiency, chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Unlike of autoimmune diseases, the main role in the initiation of autoinflammatory syndromes is played by



mutations in genes involved in the realization of the immune response of the innate immunity system, as well as non-antigen-induced antibody synthesis or activation of T and  $\beta$ -lymphocytes. A special place, as a trigger mechanism, in the development of autologous means, belongs to the multiplate cytoplasmic complex formed in neutrophils and macrophages - an inflammasome regulating the secretion of pro-inflammatory cytokines and, as a consequence, triggering an inflammatory response upon contact of cells with infectious and non-infectious agents. The composition of the inflammasome includes proteins encoded by genes, the specific mutations of which cause the development of AIDs. Most clearly, the inflammasomes role in the pathogenesis of AIDs can be traced to the example of Cryopyrin-associated Periodic Syndromes (CARS), including Familial Cold Auto-inflammatory Syndrome (FCAS), Muckle-Wells Syndrome (MWS) and Chronic Infantile Onset Neurological Cutaneous Articular/ Neonatal Onset Multi-systemic Inflammatory Disease - CINCA / NOMID syndrome. All three problems are caused by a mutation of the CIASI gene located in the long arm of the first pair of chromosomes and encoding the cryopyrin protein (NLRR3). Despite differences in pathogenesis and distinctive features of a course of diseases, the targets of inflammatory reaction in the compared groups of autoimmune rheumatic diseases and autoinflammatory syndromes are identical: the skin, joints, serous coverings, and the central nervous system. The complication of both syndromes is the development of AA-amyloidosis, and multi-organ failure. **Conclusion** Perhaps the disclosure, the understanding of more subtle mechanisms of development, the cyclicity of the autoinflammatory process, the spontaneous arrest of the inflammatory response, unprovoked relapse attacks, as well as the determination of the carriage of pathogenic mutations of genes responsible for the development of AIDs in patients with autoimmune rheumatic diseases, will help to identify that disturbed link in the general chain of interconnection of cells of congenital and adaptive immunity, which is a key factor in the development of autoaggression. So in order to deepen our understanding of human innate immunity, and to offer more targeted therapies for patients with autoimmune rheumatic diseases, further studies on the genetics and molecular pathophysiology of autoimmune rheumatic and autoinflammatory diseases are essential.

**Keywords:** Autoimmune rheumatic diseases, autoinflammatory syndromes, facets of contact

#### References

1. Kovalenko V. M., Shuba N. M., Kazimirko V. K. National textbook of rheumatology Kiyiv: MORION. 2013
2. Cavalli G, Dinarello CA. Treating rheumatological diseases and co-morbidities with interleukin-1 blocking therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 2015. 54(12). P 2134-2144.
3. Croft M., Siegel R.M. Beyond TNF: TNF superfamily cytokines as targets for the treatment of rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2017.13(4). P 217-233.

4. Avci A.B., Feist E., Burmester G.R. Targeting GM-CSF in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016. 34 (4 Suppl 98). P 39-44.
5. McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 365(23). P 2205-2219.
6. Rossetti M., Spreafico R., Consolaro A. et al. TCR repertoire sequencing identifies synovial Treg cell clonotype in the blood stream during active inflammation in human arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2017. Vol.76. P.435-441.
7. Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. Sankt-Peterburg: Foliant [in Russian]. 2018
8. Kim E., Moudgil K., Immunomodulation of autoimmune arthritis by pro-inflammatory cytokines. *Cytokine*. 2017. .doi:10.1016/J.cyto.2017.04.012
9. Kuwabara T., Ishikawa F., Kondo M., Kakuchi T., The role of IL-17 and related cytokines in inflammatory autoimmune disease. *Mediators inflamm*.2017.Vol.2017.P.3908061
10. Hashizume M., Mihara M. The roles of interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis*. 2011. (765624). P 1-8.
11. Noack M., Miossec P. Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis. // *Semin Immunopathol*. 2017. 39(4). P 365-383.
12. McInnes I.B., Buckley C.D., Isaacs JD.. Cytokines in rheumatoid arthritis - shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2016.12(1). P 63-68.
13. Kim K., Bang S., Lee H., Bac S. Update on the genetic architecture of rheumatoid arthritis// *Nat. Rev. Rheumatology*. 2017. Vol.13. P. 13-24.
14. Fonseca J., Cavaleiro J., Teles J., et al. Contribution for new genetic markers of rheumatoid arthritis activity and severity sequencing of the tumor necrosis factor-alpha gene promoter. *Arthritis Res Ther*.2 007. Vol.9.P.37-42
15. Pathak S., Mc Dermott, Seviés Auto inflammatory disease : update on classification, diagnosis and management. *J.Clin.Pathol*.2017.Vol.62.P.1-8.
16. Ya.E. Boyko Auto-inflammatory syndromes: clinic, diagnosis, treatment. *Journal of Children's Doctor*. 2013. - № 5(26). p.20-25.
17. M.Gattorno Autoinflammatory Diseases in Children. *Questions of modern pediatrics*. 2014. Volume 13. 2. P.55-63.
18. Mortarana D., Bonatti F., Mozzoi P. et al. Monogenic auto inflammatory disease with Mendelian inheritance. Genes, mutations and genotype/phenotype correlations. *Front. Immunology*.2017.Vol.8.P.344-349.
19. Jesus A.A., Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin. Immunol*. 2013. 147 (3). P.155-174.
20. Moll M., Kuemmerle-Deschner J.B. Inflammasome and cytokine blocking strategies in autoinflammatory disorders. *Clin Immunol*. 2013. 147. P.242-275.
21. Maidanyk V.G. Modern aspects of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (Marshall's syndrome) in children. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2013. Volume 3. No. 3. P.63-66.

DOI:

22. Goldbach-Mansky R., Kastner D.L. Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory disease and implication for common illnesses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. 124. P.1141-1151.
23. Federici S., Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory disease in childhood. *Best Practice and Research Clin. Rheumatology.* 2014. 28. P.263-267.
24. Barron K., Athreya B., Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. In: *Textbook of pediatric rheumatology.* Ed. Cassidy J.T. New York: Elsevier Saunders. 2011. P. 642-660.
25. Cuisset L., Jeru I., Dumont B., et al. Mutation in the autoinflammatory cryopyrin associated periodic syndrome gene : epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann. Rheum. Dis.* 2011. №70. P.495-499.
26. Lachmann H.J., Papa R., Gerhold K., et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2014. 73. P.2160-2167.
27. Goldbach-Mansky R. Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA. *Curr Rheumatol Rep.* 2011. №13(2). – P.123-31.