

Генетические аспекты патогенеза системной красной волчанки у детей

Кучинская Е.М.¹, Суспицын Е.Н.^{2,3}, Костик М.М.^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
¹197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ²194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ³197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

В статье приведены данные о патогенезе системной красной волчанки (СКВ), описаны различные молекулярные механизмы развития СКВ и волчаночноподобных синдромов. Описаны такие группы заболеваний, как дефекты апоптоза, нетоз, интерферопатии, дефицит системы комплемента, нарушения системы аутоотолерантности, связанные с мутациями в генах RAG1/RAG2, наследственные болезни обмена (дефицит пролидазы, дефицит аденозиндеаминазы 2-го типа, лизинурическая непереносимость белка, дефицит α -маннозидазы). В виде таблицы представлены обобщенные клинические данные о большинстве известных волчаночноподобных синдромов и их молекулярных механизмах.

Патогенез многих форм моногенных волчаночноподобных заболеваний находится в процессе изучения. Основным признаком, свидетельствующим в пользу возможного моногенного заболевания у больного СКВ, является его начало в раннем детском возрасте, особенно в сочетании с мужским полом. Также следует обращать внимание на отягощенный семейный анамнез, в том числе на факт близкородственного брака, устойчивость заболевания к стандартной терапии и нетипичную симптоматику.

Ключевые слова: системная красная волчанка; моногенный волчаночноподобный синдром; иммунодефициты; интерферопатии; дефекты апоптоза; нетоз; гипоккомплемемии; дети; гены.

Контакты: Михаил Михайлович Костик; kost-mikhail@yandex.ru

Для ссылки: Кучинская ЕМ, Суспицын ЕН, Костик ММ. Генетические аспекты патогенеза системной красной волчанки у детей. Современная ревматология. 2020;14(1):101–107. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-101-107

Genetic aspects of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus in children

Kuchinskaya E.M.¹, Suspitsyn E.N.^{2,3}, Kostik M.M.^{1,2}

¹V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;
²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;
³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg
¹2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341, Russia; ²2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;
³68, Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

The paper presents data on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE), and depicts various molecular mechanisms for the development of SLE and lupus-like syndromes. It describes groups of diseases, such as apoptotic defects; NETosis; interferonopathies; complement deficiency; autotolerance disorders associated with mutations in the RAG1/RAG2 genes; hereditary metabolic diseases (prolidase deficiency, deficiency of adenosine deaminase 2; lysinuric protein intolerance; and α -mannosidase deficiency). The table summarizes clinical data on most of the known lupus-like syndromes and their molecular mechanisms.

The pathogenesis of many forms of monogenic lupus-like diseases is being studied. The main sign suggesting in favor of the possible monogenic disease in a patient with SLE is its onset in infancy, especially in males. Attention should be also paid to a compromised family history, including to the marriage between close relatives, the resistance of disease to standard therapy, as well as atypical symptoms.

Keywords: systemic lupus erythematosus; monogenic lupus-like syndrome; immunodeficiencies; interferonopathies; apoptotic defects; NETosis; hypocomplementemias; children; genes.

Contact: Mikhail Mikhailovich Kostik; kost-mikhail@yandex.ru

For reference: Kuchinskaya EM, Suspitsyn EN, Kostik MM. Genetic aspects of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus in children. Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2020;14(1):101–107 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-101-107

Системная красная волчанка (СКВ) – системное ауто-иммунное заболевание неизвестной этиологии, с крайне вариabельными клиническими проявлениями, не до конца изученным патогенезом и малопредсказуемым течением.

Согласно результатам многочисленных исследований, при дебюте в детском возрасте (10–20% от общего числа заболевших) СКВ имеет тенденцию к более тяжелому течению [1].

Предположения о том, что СКВ — заболевание с выраженной наследственной предрасположенностью, выдвигались начиная с 50-х годов прошлого века, когда были описаны семейные случаи заболевания (в основном в паре «мать—дочь» или у сестер) [2]. Согласно данным близнецовых исследований, конкордантность по наличию СКВ у монозиготных близнецов и полных сиблингов составляет соответственно 20–40 и 2–5% [3].

При изучении наследственного анамнеза заболевших детей у 42% пациентов обнаруживаются родственники первой, второй и третьей степени родства с различными аутоиммунными заболеваниями. Распределение по спектру патологий выглядит следующим образом: 21% — СКВ, 15% — аутоиммунный тиреоидит (АИТ), 6% — псориаз, 5% — системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ), 5% — ревматоидный артрит (РА), 3% — рассеянный склероз, 1% — витилиго, 1% — спондилоартропатия. У детей же, не имеющих родственников с СКВ, течение заболевания в среднем расценивалось как более тяжелое — вероятно, за счет мутаций *de novo* [4].

Считается, что в настоящее время известные нам генетические предикторы объясняют не более 15% наследственной предрасположенности к СКВ. Согласно данным GWAS (Genome-Wide Association Studies — полногеномный поиск ассоциаций), к генетическим предикторам заболевания относятся более 80 однонуклеотидных полиморфизмов. Большинство их локализовано в некодирующих участках генов, связанных с иммунитетом; часть из них ассоциируются не только с СКВ, но и с другими аутоиммунными заболеваниями (например, STAT4 и RPTN22 — с РА и диабетом). Вклад отдельного аллеля минимален, но их совокупность, модулированная эпигенетическими факторами, определяет риск заболевания [3, 5].

Помимо «классической» СКВ с менделевским типом наследования существуют так называемые моногенные волчанки (точнее, моногенные волчаночноподобные заболевания). Это, как правило, тяжелые состояния, чаще дебютирующие в раннем возрасте (до 5 лет), вызванные патогенными мутациями в кодирующей части генома. В настоящее время описано около 30 генов, связанных с такими заболеваниями; они встречаются в клинической практике довольно редко [6]. Исследования моногенных форм позволяют лучше понять механизмы СКВ в целом и тем самым обосновать новые стратегии таргетной терапии. Данный обзор — попытка рассмотреть моногенные волчаночноподобные заболевания в связи с многообразными сбоями иммунного надзора, образующими «порочные круги» патогенеза СКВ (см. рисунок).

Дефекты апоптоза

Нарушение регуляции процессов клеточной смерти — одно из ключевых звеньев патогенеза СКВ. Процесс апоптоза («программируемой» клеточной смерти) инициируется клеточным повреждением либо воздействием на поверхностные клеточные рецепторы (Fas, TNF) [7]. Апоптоз в норме — «иммунологически тихий» процесс, так как не сопровождается нарушением целостности клеточной мембраны и выходом внутриклеточных антигенов в окружающие ткани [8]. Апоптоз начинается, когда клетка синтезирует и выделяет сигнальные молекулы, стимулирующие активацию лейкоцитов и их передвижение к умирающей клетке, причем миграция нейтрофилов избирательно блокируется за счет вы-

деления лактоферрина, поэтому процесс воспаления не запускается. На следующей стадии сигнальная молекула фосфатидилсерин, которая распознается фагоцитами, запускает образование фagosомы. Процесс фагоцитоза сопровождается выделением противовоспалительных цитокинов, включая интерлейкин 10 (ИЛ10) и тканевый фактор роста β , которые создают «зону толерантности» и блокируют дальнейшую миграцию макрофагов к месту событий [9].

В патогенезе СКВ играют роль как нарушение процессов апоптоза в целом (для любых клеток организма), так и связанные с этим аномалии созревания клеток иммунной системы.

В норме потенциально аутореактивные клетки подвергаются апоптозу и элиминируются макрофагами герминальных центров лимфатических узлов, так как аутоантигены не представляются профессиональными антиген-презентирующими клетками. Но при нарушении клиренса погибших лимфоцитов ядерные аутоантигены могут накапливаться в герминальных центрах и с некоторой вероятностью «поддерживать» аутореактивные клоны В-лимфоцитов, которые при встрече с соответствующим Т-хелпером начинают вырабатывать аутоантитела [10]. Как процессы делеции аутореактивных клеток, так и регуляция пролиферации и времени жизни клеток организма в целом тесно связаны с ферментом протеинкиназой С- δ (ПКС δ).

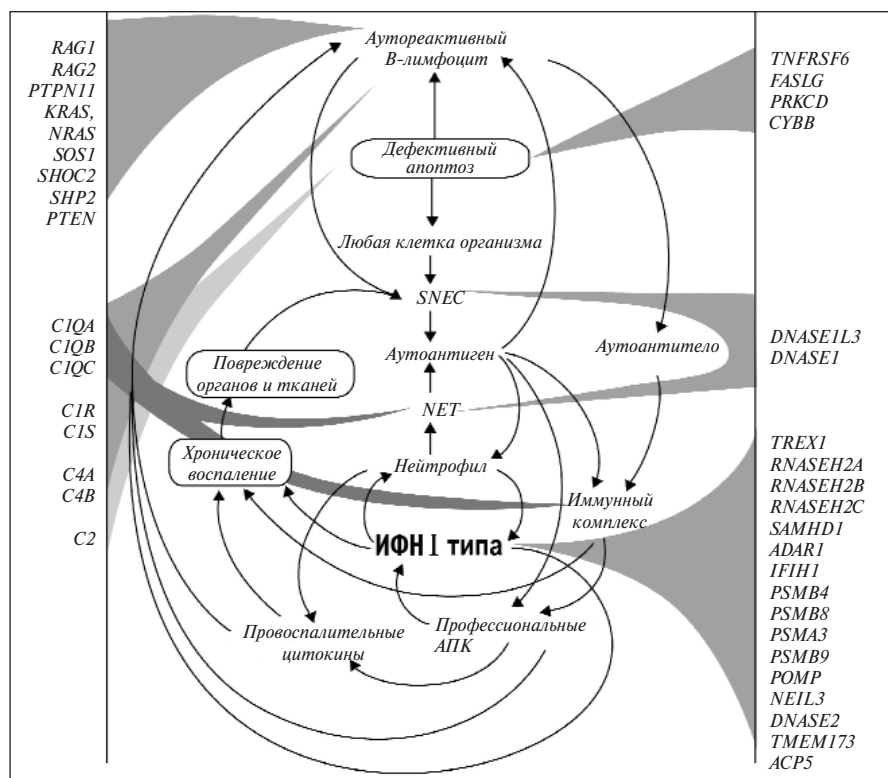
Одним из моногенных волчаночноподобных заболеваний является аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (ALPS), который характеризуется ранним возрастом дебюта, аутосомно-доминантным типом наследования и волчаночноподобным фенотипом, включающим аутоиммунные цитопении, аутоиммунный гломерулонефрит и гепатит. В его основе — нарушение процесса апоптоза как следствие мутации генов рецептора Fas (*TNFRSF6*) и его лиганда FasL (*FASLG*) [11]. Существуют мышинные модели дефицита Fas и FasL, которые используются как модели СКВ.

В 2013 г. было проведено экзомное секвенирование геномов семьи с историей близкородственных браков и тремя детьми с клиническими проявлениями СКВ. Заболевание у всех троих дебютировало в раннем детстве, отмечались поражение кожи, гломерулонефрит и гипергаммаглобулинемия; у одного из сиблингов — ALPS-подобный синдром с лимфаденопатией и гепатоспленомегалией. В ходе исследования была выявлена гомозиготная мутация в *PRKCD* — гене, кодирующим ПКС δ . У пациентов отмечалось большое количество незрелых и переходных форм В-лимфоцитов, их гиперпролиферация в ответ на стимуляцию рецепторов BCR, CD40 и TLR9, высокий процент спонтанных клеточных смертей, сниженное количество В-клеток памяти [12].

Еще один вариант нарушения процесса апоптоза — неспособность лейкоцитов завершать фагоцитоз из-за нарушения синтеза активных форм кислорода. Этот дефект характерен для хронической гранулематозной болезни, самая частая форма которой является X-сцепленной и вызвана мутацией гена *CYBB*. Как больные, так и здоровые носительницы мутации имеют повышенный риск развития СКВ [13].

Нетоз, вторичный некроз и дефекты внеклеточной утилизации нуклеиновых кислот

Нетоз (NETosis) — особая форма клеточной смерти нейтрофила, сопровождающаяся образованием внеклеточной нейтрофильной ловушки (NET — neutrophil extracellular



Связь отдельных мутаций с патогенезом СКВ.

NET (neutrophil extracellular trap) – нейтрофильная внеклеточная ловушка; SNEC (secondary necrotic cell-derived material) – вторично-некротический клеточный материал; ИФН – интерферон; АПК – антиген-презентирующие клетки

The relationship of individual mutations with the pathogenesis of SLE

NET – neutrophil extracellular trap; SNEC – secondary necrotic cell-derived material; IFN – interferon; APC – antigen presenting cells

trap), была описана в 2004 г. NET состоит из деконденсированного хроматина с адсорбированными на нем ферментами гранул нейтрофила; в норме эта «сеть» выполняет защитную функцию – улавливает чужеродные антигены, препятствует их диссеминации, после чего они подвергаются воздействию фермента ДНКазы и фагоцитозу. Но в условиях нарушения клиренса нуклеиновых кислот нейтрофильные ловушки рассматриваются как триггер образования аутоантител у больных СКВ [14].

Одним из основных цитокинов, провоцирующих нетоз, является ИФН α . Нейтрофилы больных СКВ способны вырабатывать ИФН в ответ на свободно циркулирующий хроматин и сами же на него реагируют, в том числе выработкой NET, образуя один из патогенетически значимых порочных кругов [15].

Еще один источник свободно циркулирующего хроматина – SNEC (secondary necrotic cell-derived material – вторично-некротический клеточный материал), клетки, частично разрушенные в итоге незавершенного апоптоза. Они могут как провоцировать появление аутореактивных клонов В-лимфоцитов в герминальных центрах, так и поддерживать хронический воспалительный процесс в целом (некроз, в отличие от апоптоза, сопровождается выработкой провоспалительных сигнальных молекул) [16].

В деградации внеклеточной ДНК в норме участвуют две родственные эндонуклеазы – ДНКазы-1 и ДНКазы-1L3. Известна форма моногенной системной волчанки, связанная с

мутацией в гене DNASE1L3, кодирующем соответствующий фермент. Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся ранним возрастом дебюта, гипокомплементемией и, в большинстве случаев, люпус-нефритом. Для таких больных характерно сочетание антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и анти-нейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) [17].

У ряда больных СКВ были найдены гетерозиготные мутации DNASE1, однако соответствующее моногенное заболевание в настоящее время не описано. При этом мышинная модель СКВ может быть создана через дефицит как ДНКазы-1L3, так и ДНКазы-1 [18].

ИФН I типа и дефекты внутриклеточной утилизации нуклеиновых кислот

Найти ключевое звено патогенеза СКВ достаточно трудно, но ИФН α – один из лучших кандидатов на эту роль, так как большинство «порочных кругов» патогенеза замыкаются на нем.

В 2006 г. было подтверждено, что причина одной из моногенных форм волчанки – семейной ознобленной волчанки (familial chilblain lupus, FCL) – мутация в гене TREX1; тогда же было установлено, что один из вариантов синдрома Айкарди–Гутьереса также связан с этим геном. Синдром Айкарди–Гутьереса – заболевание новорожденных с признаками системного воспаления, тромбоцитопенией, гепатоспленомегалией, вовлечением центральной нервной системы (ЦНС). Часто встречается кожное поражение, аналогичное таковому при FCL. Для обоих заболеваний характерно повышение уровня ИФН α . TREX1 кодирует ДНКазу-3, участвующую в утилизации фрагментов ДНК, локализованных в цитоплазме. Дефицит фермента приводит к тому, что большое количество одноцепочечной ДНК провоцирует гиперпродукцию ИФН α (в норме этот механизм должен работать как противовирусный) и запускает аутоиммунные механизмы [19].

Еще одна форма синдрома Айкарди–Гутьереса, более распространенная, связана с мутациями в генах, кодирующих субъединицы РНКазы-Н2: RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C. Функции РНКазы-Н2 включают репарацию поврежденной РНК, а ее дефицит способствует накоплению дефектных фрагментов РНК в цитоплазме, что также провоцирует гиперпродукцию ИФН α .

Мутации в вышеописанных генах, а также редкие мутации в генах SAMHD1, ADAR1, IFIH1, результатом которых является гиперпродукция ИФН I типа, описаны не только при различных вариантах синдрома Айкарди–Гутьереса, но и у больных с ненаследственными формами СКВ, а также в связи с интерферопатиями – широким спектром заболеваний со множественными аутоиммунными проявлениями

(васкулит, миокардит, АИТ, воспалительные заболевания кишечника и т. д.) [11]. Например, синдром CANDLE, при котором описан перекрестный синдром с волчаночноподобным заболеванием, вызван мутацией в генах, кодирующих протеасомы (*PSMB4*, *PSMB8*, *PSMA3*, *PSMB9*, *POMP*). Сниженная протеасомная активность в клетках дает провоспалительный эффект — нарушение утилизации чужеродных, дефектных и ненужных белков способствует повышенной выработке ИФН α [20].

Мутация в гене *NEIL3* — фермента, участвующего в репарации ДНК, — обнаружена в семье с историей близкородственных браков, у sibсов с рецидивирующими респираторными инфекциями, иммунной цитопенией и нарушением аутоотолерантности В-клеток [21].

В 2017 г. были описаны три пациента с мутацией в *DNASE2* — гене, кодирующем ДНКазу-2. Этот фермент утилизирует внутриклеточную ДНК, способствуя, в частности, ее фагоцитозу в процессе апоптоза, а ее дефицит вызывает волчаночноподобное заболевание, сопровождающееся цитопениями, гепатоспленомегалией, холестатическим гепатитом, с дебютом в неонатальном периоде [22].

Описанная выше стимуляция выработки ИФН в ответ на фрагменты нуклеиновых кислот в цитоплазме осуществляется через протеин STING (stimulator of interferon genes), и его гиперпродукция также может вызывать волчаночноподобное заболевание. Одна из мутаций в гене *TMEM173*, кодирующем STING (p.N154S), ассоциирована с SAVI (STING-associated vasculopathy with onset in infancy), тяжелым васкулитом с поражением легких, другая (p.G166E) — с FCL [23]. У больных СКВ повышена частота гетерозиготных мутаций в *ACP5* — гене, кодирующем TRAP (фермент, влияющий на продукцию ИФН через выработку остеопонтина и регуляцию TLR9). Гомозиготные же мутации проявляются в виде спондилоэнхондродисплазии — заболевания, сочетающего в себе диспластические изменения костной системы, поражение ЦНС и, в некоторых случаях, черты СКВ (нефрит, скуловая эритема, анти-дсДНК) [24].

Дефицит компонентов комплемента

Самые известные формы моногенной СКВ — заболевания, вызванные врожденным дефицитом компонентов комплемента; первые клинические случаи были описаны еще в 70-х годах XX в. В настоящее время описана предрасположенность к развитию СКВ вследствие наследственного дефицита фракций комплемента C1q, C1r, C1s, C2, C4A и C4B. У большинства пациентов заболевание дебютирует в раннем детстве, характерны предшествующие инфекции в анамнезе, тяжелое кожное поражение и отсутствие антинуклеарного фактора.

Дефицит компонентов комплемента провоцирует аутоиммунный процесс посредством различных механизмов. Дефицит C1q, вызванный мутациями в генах *CIQA*, *CIQB*, *CIQC*, с аутосомно-рецессивным типом наследования, имеет самую высокую пенетрантность — около 90% (за счет участия в нескольких путях патогенеза СКВ пенетрантность дефицита C4 также высока — 75%, для других фракций этот показатель ниже: C1r и C1s — 65%, C2 — 10%) [13]. Прежде всего C1q опсонизирует клетки, находящиеся в процессе апоптоза, и стимулирует их фагоцитоз, запуская классический путь активации комплемента;

также C1q сенсibiliзирует нейтрофильные ловушки. Эта фракция является антагонистом фактора некроза опухоли α , так как иммунные комплексы, содержащие C1q, фагоцитируются в основном моноцитами и этот процесс — «иммунологически тихий». Клиренс комплексов, не содержащих C1q, осуществляется с участием дендритных клеток, сопровождается продукцией ИФН α и воспалительной реакцией [25].

Система комплемента (C1- и C4-фракции) участвует в процессах регуляции аутоотолерантности, и их дефицит приводит к нарушению отрицательной селекции аутореактивных В-лимфоцитов [26]. Ген C4 в популяции отличается большой вариабельностью; при изучении факторов риска «классической» СКВ было показано, что нулевой аллель C4 (относительно часто встречается у европейцев) является самым распространенным из них, а высокое число копий *C4A* и *C4B* имеет протективный эффект [27].

Аутоотолерантность

У группы пациентов с различными фенотипами, имеющими черты как первичного иммунодефицита, так и аутоиммунного заболевания, были описаны мутации в генах *RAG1/RAG2* (recombination activating gene — ген, активирующий рекомбинацию). Белки RAG способствуют вторичной рекомбинации ДНК при синтезе легких цепей рецепторов В-лимфоцитов в процессе их созревания. Это одновременно повышает разнообразие антиген-специфичных рецепторов и снижает количество аутореактивных клеток. Гомозиготные мутации *RAG1/RAG2* ассоциируются с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, а гетерозиготный вариант мутации *RAG2* был описан у пациентки с СКВ. У нее отмечались высокие титры специфических антител (к дсДНК, гистонам, кардиолипину, Sm-антигену, SSA и рибонуклеопротеину), эрозивный артрит, уртикарноподобная сыпь и люпус-нефрит V класса, а также рецидивирующие инфекции в анамнезе [28].

Периодически волчаночноподобное аутоиммунное заболевание выявляется у больных с синдромом Нунан и родственными патологиями — так называемыми RASопатиями (RASopathy, где Ras — семейство малых G-белков, мембраносвязанных ГТФаз). Для них характерны пороки сердца, задержка роста, лицевой дисморфизм, поражение кожи и аномалии скелета, задержка психомоторного развития и высокий риск злокачественных новообразований [29]. Такие состояния связаны с мутациями в генах, кодирующих компоненты сигнального пути Ras/MAPK: *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *SOS1*, *SHOC2*, *SHP2*. В ответ на внеклеточный сигнал (полученный через рецепторные тирозинкиназы или рецепторы, сопряженные с G-белками) происходит активация Ras — ГТФазы. Она запускает каскад реакций, конечным продуктом которого являются факторы транскрипции. Эти белки обеспечивают транскрипцию генов, ответственных за выживание и пролиферацию клеток, в том числе иммунокомпетентных [30]. Мутации, провоцирующие активность этой системы, у таких пациентов приводят к избыточному иммунному ответу и нарушению апоптоза, в том числе Т-лимфоцитов. Считается, что с этим же сигнальным путем связан патогенез генетически обусловленного дефицита PTEN, который является ингибитором пролиферации В-лимфоцитов. Мутации PTEN также ассоциированы с СКВ.

Другие пути патогенеза:**редкие состояния в процессе изучения**

Повышенная заболеваемость СКВ была обнаружена у больных с дефицитом пролидазы, вызванным мутацией гена *PEPD*. Пролидаза — фермент, расщепляющий эндогенные и экзогенные дипептиды, содержащие пролин или гидроксипролин в С-концевой позиции; пролидаза играет важную роль в метаболизме коллагена. Патогенез дефицита пролидазы до конца не выяснен, а проявления достаточно разнообразны: лицевой дисморфизм, задержка умственного развития, кожная сыпь и изъязвления, анемия, спленомегалия, рецидивирующие инфекции. Согласно наблюдениям, заболеваемость СКВ среди пациентов с дефицитом пролидазы — около 13%. Патогенетическая связь этих двух состояний неясна. Предполагается, что аутоагрессия может быть связана с избыточным внутриклеточным накоплением протеинов, а также с нарушением метаболизма сосудистой стенки в связи с изменением структуры коллагена. Возможно также участие в патогенезе C1q-фракции комплемента, в составе которой имеется большое количество пролина [31]

Дефицит аденозиндезаминазы 2-го типа (DADA2) вызывается разнообразными мутациями в крайне вариабельном гене *CECR1*. Аденозиндезаминаза 2-го типа — фермент, утилизирующий внеклеточный аденозин и регулирующий пролиферацию макрофагов и Т-лимфоцитов. Его дефицит вызывает накопление токсичных продуктов метаболизма азотистых оснований и проявляется в раннем детском возрасте состоянием, похожим на узелковый полиартериит. Для DADA2 характерны нарушения мозгового кровообращения, сетчатое ливедо, лихорадка, лимфаденопатия, а также цитопении, гипогаммаглобулинемия и рецидивирующие инфекции. Антинуклеарные антитела — как правило, в невысоких титрах — встречаются у таких больных достаточно редко, но в 2017 г. развернутая клинико-лабораторная картина СКВ (с высокими титрами антинуклеарных антител, волчаночным антикоагулянтом, антителами к нуклеосомам) была описана у двух братьев с подтвержденным дефи-

цитом аденозиндезаминазы 2-го типа и ранее не встречавшейся мутацией *CECR1* [32].

Лизинурическая непереносимость белка — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене *SLC7A7*. В основе патогенеза лежит нарушение транспорта положительно заряженных аминокислот (лизина, аргинина, орнитина) в почках и кишечнике. Так как дефектный транспортный белок работает также в селезенке, легких, моноцитах и макрофагах, для заболевания характерен широкий спектр проявлений (непереносимость белка, остеопороз, гепатоспленомегалия, почечная недостаточность, альвеолярный протеиноз), включающий и аутоиммунные: васкулит, гемофагоцитарный гистиоцитоз. В качестве осложнения заболевания были описаны и случаи СКВ [33, 34].

Дефицит фермента α -маннозидазы возникает вследствие мутации в гене *MAN2B1* и вызывает болезнь накопления — α -маннозидоз. Для больных характерны рецидивирующие инфекции, аномалии осевого и лицевого скелета, когнитивные нарушения, тугоухость и частичная атрофия зрительного нерва. В 2004 г. были описаны две сестры с сочетанием α -маннозидоза и СКВ, манифестировавшей после 20 лет [35].

Клинические проявления моногенных заболеваний и синдромов, которые могут сопровождаться симптомокомплексом СКВ, представлены в таблице.

Заключение

Патогенез многих форм моногенных волчаночноподобных заболеваний находится в процессе изучения. Основным признаком, свидетельствующим в пользу возможного моногенного заболевания у больного СКВ, является начало заболевания в раннем детском возрасте, особенно в сочетании с мужским полом больного. Также следует обращать внимание на отягощенный семейный анамнез, в том числе на факт близкородственного брака; устойчивость заболевания к стандартной терапии и нетипичную симптоматику.

Моногенные волчаночноподобные заболевания и синдромы [11]
Monogenic lupus-like diseases and syndromes [11]

Ген	Нозология	Возможная клиническая картина
<i>TNFRSF6</i> <i>FASLG</i>	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	Аутоиммунные цитопении, лимфаденопатия, гломерулонефрит, гепатит
<i>PRKCD</i>	MBC	Поражение кожи, гломерулонефрит, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, гипергаммаглобулинемия
<i>CYBB</i>	Хроническая гранулематозная болезнь	Рецидивирующие инфекции, гранулемы, СКВ как возможное осложнение
<i>DNASE1L3</i>	MBC	Гипокомплементемия, люпус-нефрит, анти-дсДНК, АНЦА
<i>TREX1</i> <i>RNASEH2A</i> , <i>RNASEH2B</i> , <i>RNASEH2C</i> , <i>SAMHD1</i> , <i>ADAR1</i> , <i>IFIH1</i>	FCL Синдром Айкарди—Гутьереса Интерферонопатии	Кожные инфильтраты, спровоцированные холодом, в динамике — изъязвления, тромбоцитопения, гепатоспленомегалия, поражение ЦНС — агенезия мозолистого тела, пигментный ретинит, васкулит, миокардит, АИТ, ВЗК и т. д.
<i>PSMB4</i> , <i>PSMB8</i> , <i>PSMA3</i> , <i>PSMB9</i> , <i>POMP</i>	Синдром CANDLE	Кожные инфильтраты, мышечная атрофия, лихорадка, липодистрофия, суставные контрактуры, черты аутоиммунного заболевания
<i>NEIL3</i>	MBC	Рецидивирующие инфекции, цитопении

Ген	Нозология	Возможная клиническая картина
<i>DNASE2</i>	MBC	Цитопения, гепатоспленомегалия, холестатический гепатит
<i>TMEM173</i>	FCL SAVI	Кожные инфильтраты, спровоцированные холодом / вирусными инфекциями, в динамике — изъязвления, некротизирующий васкулит, поражение легких
<i>ACP5</i>	Спондилоэнхондродисплазия	Диспластические изменения скелета, поражение ЦНС, СКВ как возможное осложнение
<i>CIQA, CIQB, CIQC, CIR, CIS, C2, C4A, C4B</i>	Врожденный дефицит компонентов комплемента	Рецидивирующие инфекции, ранний дебют СКВ, тяжелое кожное поражение, отсутствие антинуклеарного фактора
<i>RAG2, RAG1</i>	ТКИД	Рецидивирующие инфекции, СКВ как возможное осложнение
<i>PTPN11, KRAS, NRAS, SOS1, SHOC2, SHP2</i>	РАСопатии (синдром Нунан и родственные состояния)	Пороки сердца, задержка роста, лицевой дисморфизм, поражение кожи, аномалии осевого скелета, задержка психомоторного развития, черты аутоиммунного заболевания
<i>PEPD</i>	Дефицит пролидазы	Лицевой дисморфизм, задержка психомоторного развития, кожная сыпь и изъязвления, анемия, спленомегалия, рецидивирующие инфекции, СКВ как возможное осложнение
<i>CECR1</i>	Дефицит аденозиндезаминазы 2-го типа	Нарушения мозгового кровообращения, сетчатое ливедо, лихорадка, лимфаденопатия, цитопения, гипогаммаглобулинемия, рецидивирующие инфекции. СКВ как возможное осложнение
<i>SLC7A7</i>	Лизинурическая непереносимость белка	Непереносимость белка, остеопороз, васкулит, гепатоспленомегалия, почечная недостаточность, альвеолярный протеиноз, гемофагocитарный гистиоцитоз, СКВ как возможное осложнение
<i>MAN2B1</i>	Дефицит α -маннозидазы	Рецидивирующие инфекции, лицевой дисморфизм, аномалии осевого скелета, когнитивные нарушения, тугоухость, частичная атрофия зрительного нерва, СКВ как возможное осложнение

Примечание. FCL (familial chilblain lupus) — семейная ознобленная волчанка; SAVI (STING-associated vasculopathy) — васкулопатия, ассоциированная со STING; ТКИД — тяжелый комбинированный иммунодефицит; CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature) — хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры; ВЗК — воспалительное заболевание кишечника; MBC — моногенный волчаночноподобный синдром.

Note. FCL — familial chilblain lupus; ANCA — antineutrophilic cytoplasmic antibodies; SAVI — Stimulator of Interferon Genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy; SCID — severe combined immunodeficiency; CANDLE — chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature; AIT — autoimmune thyroiditis; IBD — inflammatory bowel disease; MLS — monogenic lupus-like syndrome.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):556-62. doi: 10.1002/art.23204
- Marlow AA, Peabody HD Jr, Nickel WR. Familial occurrence of systemic lupus erythematosus. *JAMA.* 1960;173:1641-3. doi: 10.1001/jama.1960.03020330009002
- Omarjee O, Picard C, Frachette C, et al. Monogenic lupus: Dissecting heterogeneity. *Autoimmun Rev.* 2019;18(10):102361. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102361
- Walters H, Pan N, Lehman TJ. Patterns and influence of familial autoimmunity in pediatric systemic lupus erythematosus. *Ped Rheumatol.* 2012;10(1):22. doi: 10.1186/1546-0096-10-22
- Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med.* 2011;365:2110-21. doi: 10.1056/NEJMr1100359
- Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009;461(7265):747-53. doi: 10.1038/nature08494
- Pieterse E, van der Vlag J. Breaking immunological tolerance in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2014;5:164. doi: 10.3389/fimmu.2014.00164
- Gaipel US, Voll RE, Sheriff A, et al. Impaired clearance of dying cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2005;4(4):189-94. doi: 10.1016/j.autrev.2004.10.007
- Munoz LE, Lauber K, Schiller M, et al. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(5):280-9. doi: 10.1038/nrrheum.2010.46
- Baumann I, Kolowos W, Voll RE, et al. Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002;46(1):191-201. doi: 10.1002/1529-0131(200201)46:1<191::AID-ART10027>3.0.CO;2-K
- Lo MS. Monogenic Lupus. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(12):71-8. doi: 10.1007/s11926-016-0621-9
- Belot A, Kasher PR, Trotter EW, et al. Protein kinase c delta deficiency causes mendelian systemic lupus erythematosus with B cell-defective apoptosis and hyperproliferation. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):2161-71. doi: 10.1002/art.38008
- Costa-Reis P, Sullivan KE. Monogenic lupus: it's all new! *Curr Opin Immunol.* 2017;49:87-95. doi: 10.1016/j.coi.2017.10.008
- Hakkim A, Furnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(21):9813-8. doi: 10.1073/pnas.0909927107
- Lindau D, Mussard J, Rabsteyn A, et al. TLR9 independent interferon alpha production by neutrophils on NETosis in response to circulating chromatin, a key lupus autoanti-

- gen. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2199-207. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203041
16. Venereau E, Ceriotti C, Bianchi ME. DAMPs from death to new life. *Front Immunol*. 2015;6:422. doi: 10.3389/fimmu.2015.00422
17. Al-Mayouf SM, Sunker A, Abdwani R, et al. Loss-of-function variant in DNASE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2011;43(12):1186-8. doi: 10.1038/ng.975
18. Yasutomo K, Horiuchi T, Kagami S, et al. Mutation of DNASE1 in people with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2001;28(4):313-4. doi: 10.1038/91070
19. Lee-Kirsch MA, Chowdhury D, Harvey S, et al. A mutation in TREX1 that impairs susceptibility to granzyme A-mediated cell death underlies familial chilblain lupus. *J Mol Med*. 2007;85(5):531-7. doi: 10.1007/s00109-007-0199-9
20. Torrelo A. CANDLE Syndrome as a paradigm of proteasome-related autoinflammation. *Front Immunol*. 2017;8:927. doi: 10.3389/fimmu.2017.00927
21. Massaad MJ, Zhou J, Tsuchimoto D, et al. The base excision repair enzyme NEIL3 protects against autoimmunity. *J Clin Investigat*. 2016;126(11):4219-36. doi: 10.1172/JCI85647
22. Rodero MP, Tesser A, Bartok E, et al. Type I interferon-mediated autoinflammation due to DNase II deficiency. *Nat Commun*. 2017;8(1):2176. doi: 10.1038/s41467-017-01932-3
23. Konig N, Fiehn C, Wolf C, et al. Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):468-72. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209841
24. Briggs TA, Rice GI, Daly S. Tartrate-resistant acid phosphatase deficiency causes a bone dysplasia with autoimmunity and a type I interferon expression signature. *Nat Genet*. 2011;43(2):127-31. doi: 10.1038/ng.748
25. Hagberg N, Ronnblom L. Systemic lupus erythematosus – a disease with a dysregulated type I interferon system. *Scand J Immunol*. 2015;82:199-207. doi: 10.1111/sji.12330
26. Bryan AR, Wu EY. Complement deficiencies in systemic lupus erythematosus. *Curr Allerg Asthma Rep*. 2014;14(7):448-56. doi: 10.1007/s11882-014-0448-2
27. Yang Y, Chung EK, Wu YL, et al. Gene copy-number variation and associated polymorphisms of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus (SLE): low copy number is a risk factor for and high copy number is a protective factor against SLE susceptibility in European Americans. *Am J Hum Genet*. 2007;80:1037-54. doi: 10.1086/518257
28. Walter JE, Lo MS, Kis-Toth K, et al. Impaired receptor editing and heterozygous RAG2 mutation in a patient with systemic lupus erythematosus and erosive arthritis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:272-3. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.063
29. Bader-Meunier B, Cave H, Jeremiah N, et al. Are RASopathies new monogenic predisposing conditions to the development of systemic lupus erythematosus? Case report and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(9):217-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.009
30. Johnson DS, Chen YH. RAS family of small GTPases in immunity and inflammation. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(4):458-63. doi: 10.1016/j.coph.2012.02.003
31. Butbul A, Mandel H, Hersh EA, et al. Prolidase deficiency associated with systemic lupus erythematosus (SLE): single site experience and literature review. *Ped Rheumatol*. 2012;10:18. doi: 10.1186/1546-0096-10-18
32. Skrabl-Baumgartner A, Plecko B, Schmidt WM, et al. Autoimmune phenotype with type I interferon signature in two brothers with ADA2 deficiency carrying a novel CECR1 mutation. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):67. doi: 10.1186/s12969-017-0193-x
33. Mauhin W, Habarou F, Gobin S, et al. Update on lysinuric protein intolerance, a multi-faceted disease retrospective cohort analysis from birth to adulthood. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):3. doi: 10.1186/s13023-016-0550-8
34. Aoki M, Fukao T, Fujita Y, et al. Lysinuric protein intolerance in siblings: complication of systemic lupus erythematosus in the elder sister. *Eur J Pediatr*. 2001;160:522-3. doi: 10.1007/PL00008455
35. Urushihara M, Kagami S, Yasutomo K, et al. Sisters with alpha-mannosidosis and systemic lupus erythematosus. *Eur J Pediatr*. 2004;163(4-5):192-5. doi: 10.1007/s00431-004-1404-2

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.12.2019/30.01.2020/11.02.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Работа поддержана грантом РФФ 20-45-01005.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

The investigation has been supported by Russian Science Foundation Grant 20-45-01005.

Кучинская Е.М. <https://orcid.org/0000-0002-1383-3373>

Суспицын Е.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>

Костик М.М. <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>