

# Протеасомные болезни – новый раздел аутовоспалительной патологии

Е.С. Федоров

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Статья посвящена новому разделу учения об аутовоспалительных заболеваниях – протеасомным болезням. К этим заболеваниям относятся три нозологии: синдром Накадзо – Нишимура (Nakajo – Nishimura syndrome – NNS, японский аутовоспалительный синдром с липодистрофией), хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры (CANDLE- syndrome) и синдром суставных контрактур, мышечной атрофии, микроцитарной анемии и панникулит-ассоциированной липодистрофии (JMP-syndrome). Все три состояния обусловлены мутацией одного гена PSMB8, кодирующего  $\beta 5i$ -субъединицу иммунопротеасомы. В отличие от других аутовоспалительных синдромов, которые в основном являются ИЛ1-зависимыми, ведущее звено патогенеза этих заболеваний – гиперактивация системы ИЛ6 и  $\gamma$ -интерферона. Для этих болезней характерны начало в детском возрасте, задержка физического развития, различные поражения кожи, мышцы, липодистрофия, суставные контрактуры и гипохромная анемия, а также повышение уровня острофазовых маркеров; со временем могут присоединиться аутоиммунные нарушения.

**Ключевые слова:** аутовоспалительные заболевания; протеасомы; липодистрофия; контрактуры суставов.

**Контакты:** Евгений Станиславович Федоров [evg2103@mail.ru](mailto:evg2103@mail.ru)

**Для ссылки:** Федоров ЕС. Протеасомные болезни – новый раздел аутовоспалительной патологии. Современная ревматология. 2013;(4):38–46.

## *Proteasomal diseases are a new branch of autoinflammatory pathology*

*E.S. Fedorov*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*The paper deals with a new autoinflammatory disease entity that is proteasomal diseases. The latter include three nosological entities: Nakajo–Nishimura syndrome (NNS), Japanese autoinflammatory syndrome with lipodystrophy; chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE syndrome); joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy (JMP syndrome). All the three conditions are caused by mutations in one PSMB8 gene encoding the immunoproteasome subunit  $\beta 5i$ . Unlike other autoinflammatory syndromes that are mainly IL-1-dependent, the leading component of the pathogenesis of these diseases is IL-6/ $\gamma$ -interferon system hyperactivation. These diseases are characterized by childhood onset, retarded physical development, different skin and muscular lesions, lipodystrophy, joint contractures, and hypochromic anemia, as well as elevated levels of acute phase markers; autoimmune disorders may joint in time.*

**Key words:** autoinflammatory diseases; proteasomes; lipodystrophy; joint contractures.

**Contact:** Evgeny Stanislavovich Fedorov [evg2103@mail.ru](mailto:evg2103@mail.ru)

**For reference:** Fedorov ES. Proteasomal diseases are a new branch of autoinflammatory pathology. Modern Rheumatology Journal. 2013;(4):38–46.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2437>

Конец XX в. ознаменовался появлением учения об аутовоспалительной патологии, связанного с именами D. Kastner и J.O'Shea [1, 2], которые предложили термин «аутовоспаление». Это учение возникло благодаря огромным успехам медико-биологических наук, прежде всего молекулярной биологии и генетики, иммунологии, патофизиологии и учения о воспалении. Прототипом всех аутовоспалительных заболеваний (AB3) была семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь) – Familial Mediterranean Fever (FMF), выделенная в самостоятельную нозологическую форму Н.А. Reiman (1948 г.). В 1982 г. был описан синдром периодической лихорадки, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (ФНО) – TRAPS (Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic fever Syndrome), а

в 1984 г. J.W.M. van der Meer сообщил о гипер-IgD-синдроме (Hyper-Immunoglobulinemia-D-Syndrome – HIDS). Таким образом число AB3 увеличилось до 4: FMF, HIDS, TRAPS и синдром Макла – Уэллса (Makle – Wells Syndrome – MWS) [1]. Ключевым событием, подготовившим появление учения об аутовоспалении, явилось установление двумя независимыми группами исследователей в 1997 г. генетической этиологии FMF – мутации гена *MEFV* [3, 4]. Если первоначально к AB3 относили болезни из группы редких периодических лихорадок, то впоследствии, в начале XXI в., выяснилось, что патофизиологические механизмы, лежащие в основе этих заболеваний, играют определяющую роль и при других, более частых и, как считалось, хорошо известных заболеваниях. Более того, по мере развития учения стали вы-

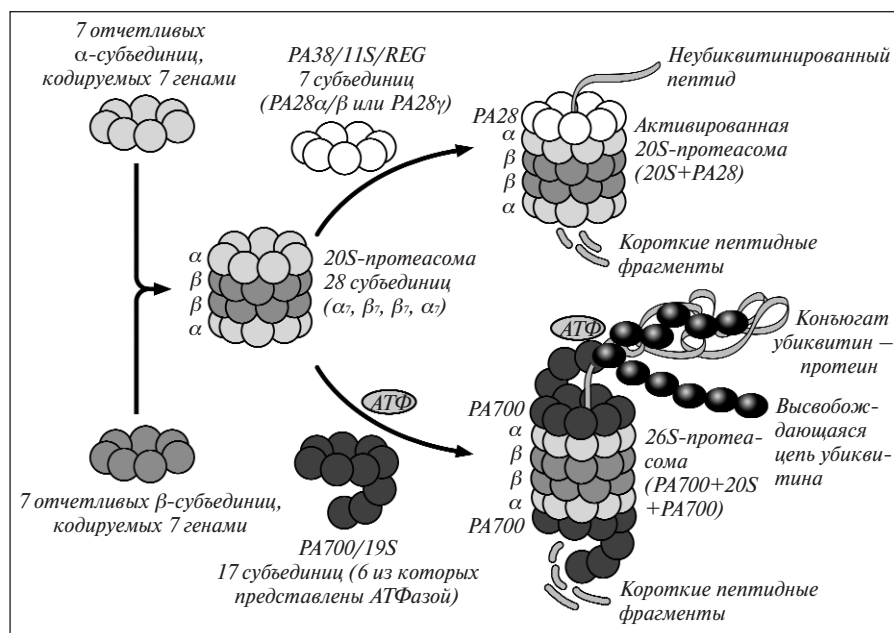


Рис. 1. Схема строения протеасомы (по S. Kevin). АТФ – аденозинтрифосфат

являть новые заболевания, относящиеся к группе АВЗ. Таким образом, учение об аутовоспалении интенсивно развивается, оказывая все большее влияние на многие разделы медицины, а список АВЗ постоянно расширяется.

На рубеже 1-го и 2-го десятилетий XXI в. в списке появился новый раздел АВЗ – протеасомные болезни, генетическая природа которых расшифрована. К этим заболеваниям относятся японский аутовоспалительный синдром с липодистрофией: синдром Накадзо – Нишимура (Nakajo – Nishimura Syndrome – NNS; международная база данных о наследовании по законам Менделя у человека – OMIM 256040), хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры – CANDLE-syndrome и синдром суставных контрактур, мышечной атрофии, микроцитарной анемии и панникулит-ассоциированной липодистрофии – JMP-syndrome (OMIM 613732) [5].

**Краткая историческая справка**

Первым в данной группе болезней был открыт NNS. В 1939 г. появилось сообщение А. Nakajo (Япония) о заболевании у брата и сестры, родители которых состояли в кровнородственном браке. Наблюдались сыпь, специфическая деформация пальцев кистей, утолщение периоста и недостаточность кровообращения [6, 7]. В 1950 г. N. Nishimura описал еще 3 подобных случая в 2 кровнородственных семьях [7, 8]. В 1985 г. Y. Kitano и соавт. из Университета Осаки, суммировав данные о 12 случаях синдрома в 8 семьях, выделили это состояние в отдельную нозологию [9]. В 1986 г. на это заболевание обратили внимание педиатры, описавшие группу детей с данным синдромом, а 2006 г. эти же исследователи высказали предположение о том, что данный синдром относится к АВЗ [10, 11]. В 2011 г. двумя группами японских исследователей у пациентов с клинической картиной этого синдрома была выявлена мутация в гене PSMB8, кодирующем β5i-субъединицу иммунопротеасомы [12, 13]. Первоначально заболевание рассматривали как специфически японскую наследственную болезнь. Однако международной кооперацией ис-

следователей под руководством известного специалиста по АВЗ R. Goldbach-Mansky (США) и дерматолога А. Zlotogorski (Израиль) были выявлены фенотипически сходные случаи в Европе (Испания), США, Израиле, впоследствии выделенные в отдельные синдромы: JMP и CANDLE. [14, 15]. Позже эти исследователи у больных с указанными синдромами также обнаружили мутацию гена PSMB8 [16, 17]

**Этиология, генетика, механизмы развития и распространенность**

Все три заболевания обусловлены мутацией гена PSMB8, кодирующего β5i-субъединицу иммунопротеасомы. Протеасомы – внутриклеточные цитоплазматические образования антиген-презентирующих клеток, содержащие мультипротеазные комплексы. В них белки подвергаются протеолизу, что сопровождается «нарезанием» множества пептидов, которые впоследствии обра-

зуют комплекс с молекулами HLA I класса. Белки с нарушенной укладкой метятся посредством ковалентного связывания с белком убиквитином и подвергаются протеолизу [18].

Система протеасома – убиквитин вовлечена в важнейшие биологические процессы, включая репарацию ДНК, иммунный ответ, осуществление клеточного цикла, транскрипцию генов, активацию NF-κB-фактора и контроль качества белков. [7, 12]. Полностью сформированный комплекс – 26S-протеасома – состоит из ядерного 20S-блока и регуляторного 19S-блока [7]. 20S-единица включает 28 субъединиц, соединенных в цилиндрическую частицу, состоящую из 4 гетерогептамерных колец: α<sub>1-7</sub>, β<sub>1-7</sub>, β<sub>1-7</sub>, α<sub>1-7</sub>. В 20S-протеасоме протеолитической активностью обладают только три β-субъединицы: β<sub>1</sub>, отщепляющая кислые аминокислотные остатки, подобно каспазе, β<sub>2</sub>, отщепляющая щелочные остатки, подобно трипсину, и β<sub>3</sub>, отщепляющая гидрофобные остатки, подобно химотрипсину. Схема строения протеасомы представлена на рис. 1. Иммунопротеасома, в которой β<sub>1</sub>-, β<sub>2</sub>- и β<sub>3</sub>-субъединицы заменены соответственно индуцибельными β<sub>1i</sub>-, β<sub>2i</sub>- и β<sub>3i</sub>-субъединицами, функционирует в клетках иммунной системы, и указанные три субъединицы являются интерферон γ (ИФγ)-индуцируемыми.

Протеасомы, функционируя в фагоцитирующих и антиген-презентирующих клетках, таким образом, осуществляют «вырезание» эпитопов антигенов, которые затем в комплексе с молекулами HLA презентуются Т-лимфоцитам-хелперам и В-клеткам, распознаются их специфическими рецепторами и запускают иммунный процесс.

Мутация G201V, обнаруженная у пациентов с NNS, нарушает функцию активного энзиматического центра, что приводит к нарушению функции всех трех энзимативных субъединиц. Мутации, обнаруженные у пациентов с JMP- и CANDLE-синдромами, вызывают нарушение функции протеасомы совершенно другого рода: мутация C135X является нонсенс-мутацией (т. е. мутацией, ведущей к замене смыслового кодона стоп-кодоном), что приводит к делеции значительного участка на С-терминальном конце β5i-субъеди-

ницы и нарушает комплексообразование иммунопротеасомы, а мутация *T75M* повреждает только химотрипсиноподобную функцию. Нарушение функции иммунопротеасом вызывает накопление убиквитинированных белков в В-клетках и фибробластах, CD68-макрофагах, инфильтрирующих участки пораженной кожи, кератиноцитах, клетках волосяных фолликулов и секретирующих клетках потовых желез, а также окисленных белков в фибробластах [7, 12]. Это ведет к усилению фосфорилирования белка p38 и активации системы внутриклеточного сигналинга, осуществляемого митоген-активируемой протеинкиназой. В результате происходят активация синтеза и секреции провоспалительных цитокинов.

Если большинство АВЗ зависят от интерлейкина 1 (ИЛ1), то в развитии протеасомных болезней исключительную роль играет ИЛ6, повышение уровня которого отмечается у пациентов с NNS. С гиперпродукцией этого цитокина связывают воспалительные атаки при этой болезни. Кроме того, в патогенезе этих заболеваний существенную роль играют хемокин CXCL10 – ИФН $\gamma$ -индуцибельный белок (IP10), который способствует миграции Т-клеток в зону воспаления [19], а также хемокин CCL2 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP1) и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Продемонстрирована гиперпродукция ИЛ6 в супернатанте культуры фибробластов у пациентов с NNS после стимуляции ФНО $\alpha$  и даже без стимуляции. Для IP10 такой закономерности не выявлено. Полагают, что накопление фосфорилированного ядерного фактора p38 вызывает гиперэкспрессию гена ИЛ6. Аналогичный механизм предполагается для других АВЗ, например для TRAPS, при котором внутриклеточное накопление агрегированных рецепторов I типа к ФНО сходным образом вызывает гиперэкспрессию ИЛ1 [20]. Несколько иной цитокиновый паттерн выявлен у пациентов с JMP- и CANDLE-синдромами, у которых отмечены наиболее значительное повышение экспрессии IP-10, а также возрастание уровня MCP1, RANTES (CCL5), ИЛ6 и растворимых антагонистов рецептора для ИЛ1 (ИЛ1ra). Таким образом, у этих пациентов происходит гиперактивация ИФН $\gamma$ -сигнального пути, а на одну из ведущих позиций выходит IP10, экспрессия гена которого активируется ИФН $\gamma$ . По-видимому, с различным характером мутаций одного и того же гена (*PSMB8*), приводящих к различным структурным нарушениям в иммунопротеасоме и связанным с ними различным паттернам активации системы провоспалительных цитокинов ассоциированы при всем их сходстве различия в клинической картине этих трех протеасомных заболеваний.

По-прежнему непонятно, обусловлена ли прогрессирующая липодистрофия при протеасомных заболеваниях повторяющимися атаками воспаления. Имеется больше данных, свидетельствующих о том, что это два самостоятельных процесса. На это указывает следующее: назначение ингибитора ИЛ6 тоцилизумаба (ТЦЗ) этим пациентам, прекращая атаки воспаления, не предотвращает липодистрофию; по экспериментальным данным, малые интерферирующие РНК к *PSMB8*, которые «выключают» функцию этого гена, подавляют дифференциацию преадипоцитов в культуре клеток, а при подкожном введении мышам вызывают очаговую липодистрофию.

Как уже было сказано, протеасомные болезни имеют наследственный моногенный характер. Ген *PSMB8* расположен на коротком плече 6-й пары хромосом [12]. Механизм передачи – аутосомно-рецессивный [7, 14]. Практически все опи-

санные пациенты являются гомозиготами по одной и той же мутации у конкретного пациента, т. е. наличие компаунд-гетерозиготности по двум разным мутациям для этой патологии нехарактерно. В то же время описаны несколько пациентов, у которых соответствующий фенотип (синдром CANDLE) развился при наличии мутации в гетерозиготном состоянии [17], что, впрочем, не исключение для заболеваний с аутосомно-рецессивным путем передачи. Примером может служить FMF: 18% пациентов с этим заболеванием являются гетерозиготами [21]. Судя по имеющейся информации, распространенность этих мутаций в поражаемых популяциях невелика. Обращает на себя внимание то, что у многих пациентов с NNS (70%) в анамнезе есть указание на кровнородственные браки родителей; в Европе пациенты с синдромами JMP и CANDLE являются выходцами из маленьких деревень, где также возможны родственные браки. Все пациенты с NNS – японцы, проживающие в префектурах Вакаяма и Осака [7]. Среди пациентов с синдромом CANDLE встречались испанцы, латиноамериканцы, американцы, принадлежащие к европеоидной расе, еврей-ашкенази, среди пациентов с синдромом JMP – португальцы и мексиканцы [14, 17].

### Патоморфология

В биоптатах пораженных участков кожи (ознобopodobная сыпь и узловая эритема) обнаруживаются фокальные плотные смешанные инфильтраты из миелоидных клеток, нейтрофилов и гистиоцитов, позитивных по миелопероксидазе и несут на клеточной поверхности молекулу CD68 [7, 17]. Инфильтраты расположены преимущественно периваскулярно и вокруг потовых желез, могут распространяться от поверхностных слоев дермы до подкожного жирового слоя и мышц. Лейкоцитокластический васкулит отсутствует, но наблюдается обструкция сосудов с утолщением стенки за счет пролиферации эндотелия и отложения гиалина. Клетки, образующие инфильтрат, могут быть слабо атипичными. При аутопсии у пациента с NNS выявлены дискретная мультифокальная атрофия и фиброз скелетной мускулатуры. Результаты электронной микроскопии мышц: миофибрилярный некроз, интрамитохондриальные паракристаллические тельца и миелоидные тельца в цитоплазме. Периферические нервы и нервно-мышечные синапсы сохранены. Признаки регенерации фибрилл, ядер, а также миофагии отсутствовали. Сходные изменения отмечены в мышцах сердца и языка. Наблюдалось распространенное поражение сосудов с гиперплазией средней оболочки, гипертрофией эндотелия и сужением просвета. В аорте и крупных сосудах выявлена неоднородная кальцификация участков меди, прилежащих к внутренней эластической мембране. В терминальных артериолах обнаружена гиперплазия гладкомышечных клеток. В головном мозге существенных изменений не отмечено за исключением железокальциевых депозитов в стенках сосудов бледного шара и полуовального центра. Выявлены выраженная редукция подкожного жира и увеличение количества жира вокруг внутренних органов без значимых структурных нарушений в адипоцитах [7, 22].

### Клиническая картина

#### NNS

Как уже упоминалось, на сегодняшний день заболевание описано только у японцев, характеризуется полисистемностью, дебютирует, как правило, в детском возрасте (от 2 мес до 8 лет) [7].



*Общие симптомы* — периодически повторяющиеся атаки фебрильной лихорадки (иногда могут отсутствовать), задержка физического развития, приводящая к низкорослости и дефициту массы тела, в ряде наблюдений — задержка умственного развития, слабоумие. Полагают, что слабоумие носит самостоятельный характер у пациентов, имеющих в анамнезе родственный брак родителей, сопутствует NNS, но по происхождению с ним не связано [7].

*Поражение кожи* — наиболее типично, у всех пациентов отмечаются ознобоподобные высыпания и узловатая эритема в холодное время года. Для узловатой эритемы характерна форма кольца. Поражение носит воспалительный характер с вовлечением сосудов. Кроме того, могут наблюдаться гелиотропный отек вокруг глаз, напоминающий «дерматомиозитные очки», гипергидроз ладоней и стоп [7].

*Поражение подкожного жирового слоя и мышц* — одно из самых типичных и наглядных проявлений, отмечающееся у всех больных. Выраженная потеря подкожного жирового слоя и амиотрофия затрагивают почти исключительно верхнюю половину тела, типично поражение лица [7].

*Поражение опорно-двигательного аппарата* — развивается практически у всех пациентов. Проявляется удлинением, булавовидным утолщением кончиков пальцев кистей (преимущественно) и стоп с контрактурами суставов. В сочетании с липодистрофией и амиотрофией верхней половины тела формируется весьма характерный, узнаваемый вид пациентов [7].

*Поражение сердца и других внутренних органов* — нарушение проводимости на различных уровнях, выявляемое при ЭКГ, сердечная недостаточность, выраженная гепатоспленомегалия у подавляющего большинства пациентов, в ряде случаев — генерализованная лимфаденопатия [7].

*Неврологические проявления* — кальцификация базальных ганглиев головного мозга, определяемая при компьютерной томографии (КТ). У отдельных пациентов — слабоумие. В отличие от пациентов с JMP-синдромом при NNS всегда отсутствует судорожный синдром [7, 12].

#### Данные инструментальных исследований

На рентгенограммах кистей и стоп — характерные удлинение и булавовидное утолщение пальцев. Остеолитические изменения и сужение суставных щелей отсутствуют.

В качестве диагностического метода используют провокационный тест Накаджо: кисти на 15 мин помещают в холодную (4 °С) воду, после чего появляется типичная ознобоподобная сыпь.

Всем лицам с подозрением на NNS необходимо выполнение ЭКГ, эхокардиографии (ЭхоКГ), КТ головного мозга.

#### Данные лабораторного обследования

*В клиническом анализе крови:* повышение СОЭ во всех случаях, микроцитарная гипохромная анемия, резистентная к лечению препаратами железа в большинстве случаев, тромбоцитопения у ряда больных.

*В биохимическом и иммунологическом анализе крови:* у ряда пациентов может отмечаться повышение уровня КФК, не коррелирующее со степенью поражения мышц. Практически у всех пациентов наблюдается увеличение содержания  $\gamma$ -глобулина (важный диагностический признак) и IgG, очень часто — значительное повышение уровня IgE, во многих случаях возможно снижение уровня IgA. Иногда обна-

руживают антинуклеарный фактор (АНФ) и антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК) [7]. Нарушения клеточного иммунитета не выявляются. Туберкулиновые пробы у всех пациентов с NNS отрицательные.

#### Течение

Заболевание дебютирует в детском возрасте, обычно в первую зиму жизни периодически повторяющейся лихорадкой и ознобоподобными высыпаниями, сопровождающимися повышением СОЭ. Пусковым фактором может быть интеркуррентное инфекционное заболевание: коклюш, средний отит, цитомегловирусная инфекция. Указанные проявления рецидивируют каждую зиму. В последующем (иногда сразу) присоединяется узловатая эритема, затем — гепатоспленомегалия. По мере взросления пациента развивается липомускулярная атрофия верхней половины тела и появляется характерная форма пальцев, присоединяются другие кожные проявления, задержка физического развития. В более старшем возрасте отмечаются изменения со стороны сердца, возникают и нарастают признаки сердечной недостаточности. АНФ и антитела к дсДНК появляются также в более старшем возрасте по мере развития болезни, но *никогда* в ее дебюте. Смерть наступает в результате сердечно-сосудистых катастроф, тяжелых нарушений ритма, прогрессирования недостаточности кровообращения [7].

#### Диагностика

Японскими учеными в рамках Исследовательского проекта по предотвращению тяжелых неизлечимых заболеваний Министерства здравоохранения Японии были предложены рабочие диагностические критерии [7, 23].

*Клинический диагноз NNS может быть поставлен при наличии 5 из следующих 8 признаков:*

- аутосомно-рецессивный тип наследования (кровнородственный брак родителей или аналогичные случаи в семье);
- ознобоподобные высыпания пурпурного цвета на кистях и стопах (возникающие в холодное время года с раннего детского возраста);
- часто повторяющаяся узловатая эритема с инфильтрацией и индурацией (в ряде случаев кольцевидная);
- повторяющиеся эпизоды лихорадки (периодической; последнее необязательно);
- удлинение и булавовидное утолщение пальцев кистей и стоп с суставными контрактурами;
- прогрессирующая частичная липомускулярная атрофия и истощение (в верхней части тела);
- гепатоспленомегалия;
- кальцификация базальных ганглиев головного мозга.

Пациентам с подозрением на NNS необходимо выполнять ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографию кистей и стоп, КТ (или магнитно-резонансную томографию) головного мозга, желательна биопсия пораженного участка кожи. Окончательный диагноз подтверждается выявлением с помощью молекулярно-генетических методов мутации гена *PSMB8* в гомозиготном состоянии.

#### CANDLE-синдром

Заболевание дебютирует в 1-й год жизни — в возрасте от 2 нед до 6 мес [17].

*Общие симптомы* — рецидивирующие атаки фебрильной лихорадки, задержка физического развития, приводящая к

низкорослости и дефициту массы тела, характерная форма туловища с атрофией верхней половины и выступающим животом [17].

**Поражения кожи** — типичное проявление, наблюдаемое у всех пациентов, в виде сыпи (пурпурные узелки и кольца, преимущественно на лице, кистях и стопах), фиолетовый отек век, напоминающий «дерматомиозитные очки», в отдельных случаях гипертрихоз, черный акантоз (бархатистая гиперпигментация и утолщение сгибаемых поверхностей), гнездная алопеция, периоральные эритема и отек [15, 17, 24].

**Поражение подкожно-жирового слоя и мышц** — одно из основных проявлений, отмечается у всех больных. Наблюдается выраженная потеря подкожного жирового слоя почти исключительно в верхней половине тела, возможно поражение лица. Липодистрофия нижней половины тела описана лишь у 1 пациента. В ряде случаев развивается амиотрофия, которая никогда не доминирует в клинической картине. Описаны атаки острого самолимитирующегося миозита [15, 17].

**Поражения опорно-двигательного аппарата** — артралгии/артриты, отек пальцев. Контрактуры суставов пальцев не встречались, что, возможно, связано с малым числом наблюдений и молодым возрастом пациентов. Нельзя исключить возможность формирования выраженной амиотрофии и контрактур по мере развития заболевания [17].

**Поражения ретикулоэндотелиальных органов** — практически у всех пациентов выявляется гепатомегалия, часто — гепатоспленомегалия, у большинства — генерализованная лимфаденопатия [17].

**Патология легких** — у ряда пациентов описано интерстициальное поражение [17].

**Неврологические проявления** — в единичных случаях отмечаются кальцификация базальных ганглиев головного мозга, асептический менингит [17].

**Поражение почек, половых органов** — у ряда больных описан эпидидимит, в одном случае — нефрит.

**Поражение ЛОР-органов** — у отдельных пациентов наблюдался хондрит хрящей носа и ушей.

**Стоматологические проявления** — в редких случаях диагностировали паротит.

**Поражение глаз** — у ряда пациентов выявляли конъюнктивит, эписклерит.

#### Данные лабораторного обследования

В клиническом анализе крови: повышение СОЭ, гипохромная анемия во всех случаях. В отдельных наблюдениях — нейтропения, тромбоцитопения или тромбоцитоз [17].

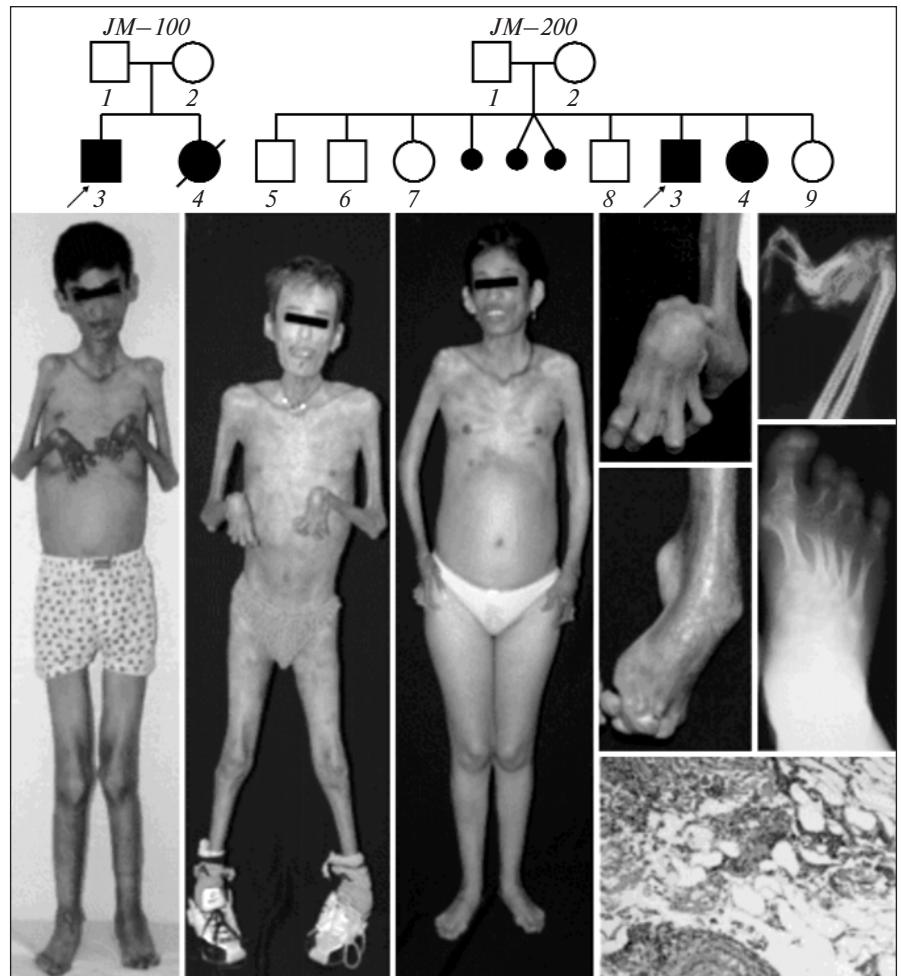


Рис. 2. Пациенты с синдромом JMP [14]

В биохимическом и иммунологическом анализах крови Р у большинства больных повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ). В единичных наблюдениях — увеличение содержания  $\gamma$ -глобулинов. Существенное повышение уровня СРБ во всех случаях. Могут выявляться аутоантитела: АНФ, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) в невысоком титре [17].

#### Течение

Заболевание дебютирует в 1-й год жизни лихорадкой и кожными поражениями бляшечно-кольцевидного типа, сопровождается повышением уровня острофазовых маркеров. В последующем появляются отек пальцев и гепатоспленомегалия, задержка физического развития и нарастающая потеря жирового слоя верхней половины тела. В поздней стадии могут появиться аутоантитела [17].

#### JMP-синдром

Дебют заболевания приходится на более старший детский возраст — от 2 до 12 лет [14].

**Общие симптомы** — в отличие от двух других протеасомных заболеваний лихорадка у пациентов с JMP-синдромом отсутствует [14, 17]. Отмечается задержка физического развития, характерен внешний вид пациентов — низкорослость и дефицит массы тела [14] (рис. 2).

*Поражение кожи* — узловатые эритематозные высыпания в основном на лице и туловище, распространяющиеся на конечности, сохраняющиеся в течение нескольких месяцев, после их разрешения остаются участки атрофии подкожного жирового слоя и очаги гиперпигментации. Кожа сухая, утолщенная, твердая [14].

*Поражение подкожно-жирового слоя и мышц* — одно из наиболее характерных проявлений, отмечается у всех больных. Наблюдается выраженная потеря подкожного жира в верхней половине туловища, начинающаяся в местах кожных высыпаний [14].

*Поражение скелета, суставов, мышц* — наиболее характерно развитие контрактур как мелких, так и крупных суставов, что наряду с другими фенотипическими особенностями придает пациенту характерный вид. Контрактуры развиваются в коленных, лучезапястных, локтевых суставах. Типична деформация кистей с разгибательными контрактурами пястно-фаланговых суставов и сгибательными контрактурами проксимальных и дистальных межфаланговых суставов. Отмечается развитие сгибательных контрактур пальцев стоп. Типичен hallus valgus. Возможны отек кистей и стоп, боль в костях, артрит. Наблюдается множество малых аномалий скелета: гипоплазия нижней челюсти, высокое нёбо. Характерны амиотрофия и мышечная слабость, последняя может быть одним из стартовых симптомов [14].

*Поражение ретикулоэндотелиальных органов* — практически у всех пациентов отмечается выраженная гепатоспленомегалия [14].

*Поражение желудочно-кишечного тракта* — типичен запор [14].

*Неврологические проявления*, — как правило, судорожный синдром [14, 17]. Слабоумия и нарушений чувствительности не наблюдается [14].

*Поражения половой системы* — типичны множественные нарушения строения половых органов и полового развития: наличие одного яичка, гинекомастия у лиц мужского пола, гипоплазия наружных половых органов у лиц женского пола, выраженная задержка полового развития, нарушение менструального цикла, оволосение по женскому типу у лиц мужского пола [14].

*Поражение глаз* — гиперемия конъюнктивы, точечные помутнения роговицы [14].

#### Данные инструментальных исследований

На рентгенограммах кистей и стоп выявляются характерные контрактуры суставов пальцев кистей, гантелевидные деформации проксимальных фаланг пальцев кистей, околоуставной остеопороз, сужение суставных щелей, увеличение головок плюсневых костей, деформации I плюсневых суставов по типу hallus valgus. На рентгенограммах таза видны расширение щелей сакроилиальных сочленений и лобкового симфиза, вальгусная деформация бедренных костей с уточнением их диафиза. На рентгенограмме лопаточных костей выявляется их уменьшение [14].

#### Данные лабораторного обследования

В клиническом анализе крови — повышение СОЭ, тяжёлая микроцитарная гипохромная анемия, нередко требующая переливания эритроцитарной массы [14].

В биохимическом и иммунологическом анализе крови: у ряда пациентов повышение уровня КФК. При исследовании

белкового спектра крови можно выявить увеличение концентрации  $\gamma$ -глобулинов и глобулиновых фракций. При изучении липидного спектра крови отмечается снижение уровня липопротеидов высокой плотности [14].

#### Течение

Часто первая жалоба пациентов, появляющаяся в младшем школьном возрасте, — мышечная слабость, из-за которой они не могут бегать. В других случаях первым симптомом могут быть повторяющиеся судороги. В последующем появляются характерные кожные элементы, после разрешения которых остаются участки атрофии подкожного жирового слоя, затем распространяющейся на всю верхнюю половину туловища; формируются множественные контрактуры суставов. Наблюдается задержка физического и полового развития.

#### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с рядом метаболических наследственных, ревматических заболеваний и АВЗ. В круг дифференцируемых наследственных заболеваний входят мукополисахаридоз, наследственная парциальная липодистрофия, обусловленная мутациями генов *LMNA*, *PPAR $\alpha$* , *AKT2*, *CIDEA*, *ZMPSTE24*. Отличить протеасомные заболевания от указанных состояний позволяют характерные деформации пальцев с контрактурами и наличие маркеров острофазового ответа [7].

Актуален дифференциальный диагноз с рядом ревматических заболеваний: дерматомиозитом, паникулитом Вебера — Кристена, СКВ и синдромом Шегрена [7]. При дифференциации протеасомных заболеваний и дерматомиозита правильной диагностике помогает тщательное изучение семейного анамнеза, характера кожных поражений, обнаружение выраженной липодистрофии и суставных контрактур, наличие периодической лихорадки, а также позднее появление аутоантител при протеасомных болезнях. Отличить протеасомные заболевания от паникулита позволяют локализация кожных высыпаний, более диффузный характер липоатрофии и сопутствующая симптоматика.

Наконец, дифференциальную диагностику приходится проводить с АВЗ, в первую очередь с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (КАПС), тоже появляющимися в раннем детском возрасте, для которых также характерно наличие периодической лихорадки, острофазового ответа и высыпаний под влиянием холода [7]. Однако характер высыпаний при этих заболеваниях существенно различается, а фенотипические особенности пациентов с протеасомными заболеваниями (характерное строение лица, деформация скелета и суставов, липоатрофия, мышечная слабость) совершенно нетипичны для КАПС. К дифференцируемым состояниям относится также TRAPS. Облегчить диагностику может биопсия кожных элементов. Окончательно подтвердить диагноз позволяет молекулярно-генетическое исследование с выявлением мутаций гена *PSMB8*.

Сходство и различия трех протеасомных заболеваний суммированы в таблице.

#### Лечение

Назначение системных глюкокортикоидов (ГК) может купировать кожные высыпания и лихорадку, но неэффективно при липоатрофии. Даже небольшое снижение дозы

## О Б З О Р Ы

## Сходство и различия протеасомных болезней [7]

Этиологические факторы и симптомы	NNS	JMP-синдром	CANDLE -синдром
Кровнородственный брак родителей	-/+	-	-
Семейный анамнез	-/+	-/+	-/+
Высыпания на теле	-/++	+	+
Возраст появления лихорадки	-/3 мес–8 лет	-	1 мес – 1 год
Удлинение и булабовидное утолщение пальцев	+	+	+
Контрактуры суставов	-/+++	+++	-
Гипергидроз	-/+	-	-
Парциальная липоатрофия	+ /+++	++	+
Снижение мышечной силы	-/+	+	-
Дыхательные нарушения	-/+	+	+
Гепатоспленомегалия	-/+	+	+
Микроцитарная анемия	-/+	++	+
Кальцификация базальных ганглиев	+	+	+
Судорожный синдром	-	+	-
Мутации гена <i>PSMB8</i>	<i>G201V</i> -/+	<i>T75M</i>	<i>T75M, C135X</i>

ГК вызывает рецидив. Назначение дапсона пациентам с NNS давало временный эффект. Попытки применения при синдроме CANDLE различных антиревматических и иммуносупрессивных препаратов, включая метотрексат, гидроксихлорохин, азатиоприн, циклоспорин А, такролимус, ингибиторы ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), анти-В-клеточные генно-инженерные биологические препараты (ГИБР), например ритуксимаб, оказались безрезультатными. Наиболее перспективным на сегодняшний день представляется применение ГИБП – ингибиторов ИЛ6. Вместе с тем в отдельных наблюдениях было показано, что назначение ТЦЗ пациентам с синдромом CANDLE позволяло купировать островоспалительные явления, но этот препарат не препятствовал нарастанию липоатрофии суставных контрактур и других тяжелых последствий. Рассматривается применение ГИБП – ингибиторов ИФН $\gamma$ , а также ингибиторов JAK (тофацитиниб). Однако пока терапия этих заболеваний не разработана и требует дальнейших поисков.

#### Заключение

Таким образом, выросшее из изучения редких наследственных периодических лихорадок учение об АВЗ способствует пониманию механизмов развития увеличивающегося спектра заболеваний. Расширяется перечень АВЗ. Если классические АВЗ – КАПС, HIDS/MKD (синдром дефицита мевалонат-киназы – Mevalonate kinase deficiency syndrome), семейная средиземноморская лихорадка и TRAPS – относятся к ИЛ1-зависимым заболеваниям, то описание протеасомных болезней позволило выявить новый класс АВЗ, главным механизмом развития которых является гиперактивация системы ИЛ6. Соответственно, эти заболевания имеют несколько иные механизмы формирования воспаления и спектр клинических проявлений. Обращает на

себя внимание сходство триггерных факторов классических АВЗ и протеасомных болезней. Это наводит на мысль о том, что дефект генов, регулирующих систему естественного (врожденного) иммунитета, приводит к неадекватному ответу, при котором защитно-воспалительная реакция на адекватный стимул приобретает неадекватно сильный и длительный характер, а механизмы, потенцирующие ограничение и прекращение воспаления, когда в нем уже отпадает необходимость, у таких пациентов просто не срабатывают. Это способствует более глубокому пониманию природы ревматических заболеваний.

Интересно отметить сходство АВЗ (протеасомных болезней) с рядом ревматических заболеваний, в частности дерматомиозитом, панникулитом Крисчена – Вебера, системным вариантом ювенильного артрита с последующим развитием тяжелого поражения суставов. Возможно, что у части пациентов с нетипичным течением и проявлениями протеасомных болезней могли быть ошибочно диагностированы перечисленные выше заболевания. Кроме того, у многих пациентов с данными ревматическими заболеваниями их развитие может быть связано с дефектом протеасом, носящим менее выраженный характер.

Особый интерес представляет изучение связи между АВЗ и аутоиммунными заболеваниями. Начавшись как типичные АВЗ, болезнь затем принимает черты аутоиммунной патологии с появлением аутоантител (АНФ, АНЦА и др.). Отчасти это можно объяснить характером ведущего патогенетического звена – гиперактивации системы ИЛ6, важнейшими чертами которой являются стимуляция В-клеток и выработка антител. Таким образом, если рассматривать весь спектр иммуновоспалительной патологии, представленной на рис. 3, то протеасомные заболевания займут нишу между типичными АВЗ и типичными аутоиммунными



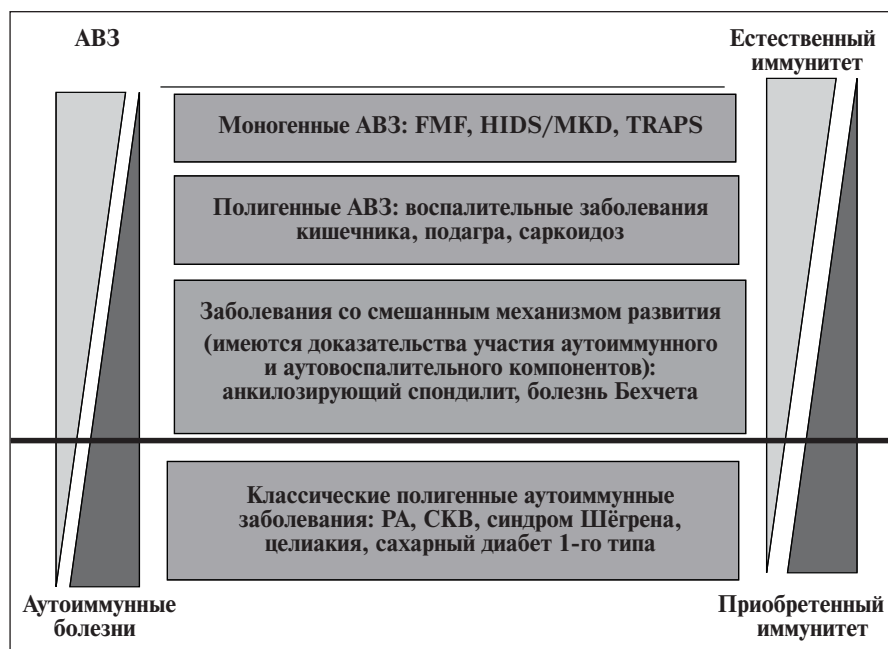


Рис. 3. *Континуум иммуновоспалительных заболеваний (по McGonagle, Mc Dermott, 2006). СКВ – системная красная волчанка*

ми заболеваниями. Примечательно, что в отличие от заболеваний, в патогенезе которых наблюдаются именно такие иммунные нарушения, протеасомные болезни имеют доказанный моногенный характер.

Важно также понять, являются ли NNS, CANDLE- и JMP-синдромы тремя разными нозологиями или вариантами одного заболевания. Это еще один пример того, когда вследствие мутации одного гена возникают различные фенотипы, ранее однозначно рассматривавшиеся как самостоятельные нозологии. Классическим примером таких заболеваний являются КАПС, включающие семейную холодовую крапивницу, синдром Макла – Уэллса и синдром CINCA/NOMID. Благодаря накоплению знаний о моногенных АВЗ появляется все больше свидетельств того, что

мутации одного гена, участвующего в регуляции воспалительного ответа, вместе с типичной классической картиной заболевания могут обусловить и другие варианты, клиника которых напоминает известные заболевания, например геморрагический васкулит Шенлейна – Геноха, ассоциированный с мутацией гена MEFV (причинного гена при FMF).

Наконец, самым интересным является вопрос, есть ли такие больные в России. Пока их в нашей стране не выявляли, но во многом это связано с плохой информированностью российских врачей о данных болезнях, а также недоступностью молекулярно-генетического тестирования на мутации гена *PSMB8*. Тем не менее, учитывая особенности России (многонациональность, огромную территорию, плохое развитие путей сообщения и наличие относительно изолированных небольших поселений), можно с большой долей уверенности предположить, что такие пациенты в

нашей стране есть. Обратимся к истории вопроса: сначала протеасомные болезни были описаны как специфически японская наследственная патология. Однако по мере их изучения похожие случаи были обнаружены во всем мире в совершенно разных этнических группах. Кстати, еще один заслуживающий внимания вопрос – роль этнического фактора в развитии заболевания, интерес к которому в последнее время растет [25].

Таким образом, протеасомные болезни являются исключительно интересной проблемой, изучение которой широким кругом врачей, в первую очередь медицинскими генетиками и педиатрами-ревматологами, позволит облегчить судьбу конкретных пациентов и приблизить решение многих проблем фундаментальной и клинической медицины.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. 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 zaboлевaniya i sindromy. Uchebno-metodicheskoe posobie. Moscow: IMA-PRESS; 2012.]
2. Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirandello A et al. Autoinflammatory syndromes. Clin Exp Rheumatol. 2006;24 (Suppl 40):79–85.
3. International FMF Consortium. Ancient missense mutation in a new member of the RoReT gene family are likely to cause Familial Mediterranean Fever. Cell. 1997; 90(4):797–807.
4. French FMF Consortium. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever. J Nat Genet. 1997;17(1):25–31.
5. Goldbach-Mansky R. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: the role of interleukin (IL)-1 and emerging role for cytokine beyond IL-1. Clin Exp Immunol. 2012;167(3):391–404. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04533.x.
6. Nakajo A. Secondary hypertrophic osteoperiostosis with pernio. Jap J Dermatol Urol. 1939; 45:77–86.
7. Kanazawa N, Nakajo – Nishimura syndrome: An autoinflammatory disorder showing pernio-like rashes and progressive partial lipodystrophy. Allergol Int. 2012;61(2):197–206. DOI: 10.2332/allergolint.11-RAI-0416. Epub 2012 Mar 25.
8. Nishimura N, Deki T, Kato S. Hypertrophic pulmonary osteo-arthropathy with pernio-like eruptions in the two families (Report of the three cases). Jap J Dermatol Venerol. 1950;60:136–41.
9. Kitano Y, Matsunaga E, Moromoto T et al. A syndrome with nodular erythema, elongated and thickened fingers, and emaciation. Arch Dermatol. 1985;121(8):1053–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1001%2Farchderm.1985.01660080107026.
10. Sugino H, Koike M., Tsukino R et al. 4 child cases of hereditary disease showing partial lipodystrophy-like appearance, pernio-like eruptions, long clubbed fingers, joint contractures and basal ganglia calcification and positive inflammatory reactions, possibly a new clinical entity. J Jap Pediatr Soc. 1986; 90:727.
11. Sugino H, Nitta Y, Higuchi R et al. Familial Japanese Fever: a hereditary fever syndrome showing partial lipodystrophy-like appearance, pernio-like eruptions, long clubbed fingers, joint contractures and basal ganglia calcification. J Jap Pediatr Assoc. 2006; 32:106.



## О Б З О Р Ы

12. 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 Nat Acad Sci USA*. 2011;108(36):14914–9. DOI: 10.1073/pnas.1106015108. Epub 2011 Aug 18.
13. Kitamura A, Maekawa Y, Uehara H et al. A mutation in the proteasome subunit PSMB8 causes autoinflammation and lipodystrophy in humans. *J Clin Invest*. 2011;121(10):4150–60. DOI: 10.1172/JCI158414. Epub 2011 Sep 1.
14. 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(9):58–63. DOI: 10.1210/jc.2010-0488. Epub 2010 Jun 9.
15. Torello A, Patel S, Colmenero I et al. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62:489–95.
16. 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(6):866–72. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.10.031.
17. Liu Y, Ramot Y, Torrello A et al. Mutation in proteasome subunit  $\beta$  type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):895–907. DOI: 10.1002/art.33368.
18. Титов ЛП. Иммунология. Терминологический словарь. Москва: Медицинское информационное агентство; 2008. [Titov LP. Immunologiya. Terminologicheskij slovar'. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2008.]
19. Новиков АА, Александрова ЕН, Диатропова МА, Насонов ЕЛ. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2010;2:71–82. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Diatropova MA, Nasonov EL. Role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2010;2:71–82.]
20. Balua AC, Simon A, Maddipati R et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS). *J Exp Med*. 2011;208(3):519–33. DOI: 10.1084/jem.20102049. Epub 2011 Jan 31.
21. Амарян ГГ, Саркисян ТФ, Айрапетян АС. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь). Клинические и генетические аспекты. Ереван; 2012. [Amaryan GG, Sarkisyan TF, Ayrapetyan AS. Semejnaya sredizemnomorskaya likhoradka (periodicheskaya bolezn'). Klinicheskie i geneticheskie aspekty. Erevan; 2012.]
22. Oyanagi K, Sasaki K., Ohama E et al. An autopsy case of a syndrome with muscular atrophy, decreased subcutaneous fat, skin eruption and hyper-g-globulinemia: peculiar vascular changes and muscelfiber degeneration. *Acta Neuropatol*. 1987;73(4):313–9.
23. Kanazawa N, Arima K, Ida H. Nakajo-Nishimura syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2011;34(5):388–400.
24. Ramot Y, Czarnowucki T, Maly A et al. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome: a case report. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(5):538–41. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2010.01163.x. Epub 2010 Jun 9.
25. Аврусин СЛ, Часнык ВГ, Бурцева ТЕ и др. Актуальные проблемы этноса в медицине. Экология человека. 2010;12:43–9. [Avrusin SL, Chasnyk VG, Burtseva TE i dr. Aktual'nye problemy etnosa v meditsine. *Ekologiya cheloveka*. 2010;12:43–9.]