



Аутовоспаление и идиопатический рецидивирующий перикардит: простым языком о сложной проблеме

В рамках Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше – 2023» заведующий кафедрой ревматологии и системных заболеваний Международного института постдипломного медицинского образования, ведущий врач-ревматолог медицинского центра «К+31», к.м.н., доцент Илья Олегович СМИТИЕНКО рассказал о роли аутовоспаления в патогенезе идиопатического рецидивирующего перикардита и подходах к терапии пациентов с этим заболеванием.

Иммунная система человека подразделяется на две подсистемы – врожденную и адаптивную. Компонентами врожденного иммунитета являются нейтрофилы, моноциты, макрофаги, дендритные клетки и естественные клетки-киллеры (NK-клетки). К функциям врожденного иммунитета относятся прежде всего распознавание чужеродных агентов и защита от их проникновения в организм. Процессы адаптивного (приобретенного) иммунитета осуществляются посредством активации Т- и В-лимфоцитов, а также продуцированных ими антител. Клетки врожденного иммунитета обеспечивают первую линию обороны иммунной системы. При этом реакции осуществляются быстро и в соответствии с определенным стереотипом. Механизмы врожденного иммунного ответа не имеют иммунологической памяти, поэтому не способны запомнить патоген. Врожденный иммунитет – антиген-неспецифический защитный механизм. В свою очередь определяющей характеристикой адаптивного иммунитета является способность формировать клетки иммунологической памяти о контакте с патогеном, что позволяет быстрее и эффективнее реагировать на патоген и удалять его при повторном распознавании. Таким образом, при контакте клеток организма с инфекцией

или различными повреждениями немедленно активируются механизмы врожденного иммунитета, развивается воспаление, впоследствии подключаются антиген-специфические клетки приобретенного иммунитета. Воспаление разрешается, и происходит регенерация. Однако встречаются иммуновоспалительные заболевания, вызванные взаимодействием нарушений врожденного (аутовоспаление) и приобретенного (аутоиммунитет) иммунного ответа. Ключевую роль в патогенезе аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний играют генетически детерминированные нарушения иммунитета. Существуют моногенные аутовоспалительные заболевания, которые, как правило, манифестируют в детстве. При ряде аутовоспалительных заболеваний, например рецидивирующем перикардите, первичный генетический дефект не установлен или отсутствует, в связи с чем их считают полигенными. Выделяют также смешанные формы, в частности болезнь Бехчета, псориаз, реактивный артрит. Накопленные данные свидетельствуют о том, что в основе аутовоспалительных заболеваний лежат генетические или приобретенные нарушения ключевых регуляторных молекул врожденного иммунитета. Основными клетками, вовлеченными в воспалительные процессы, являются нейтрофилы, моноциты, макрофаги в от-

сутствие очевидной первичной роли Т- и В-лимфоцитов. Благодаря исследованиям последних лет знания о патогенезе аутовоспалительных заболеваний существенно расширились. В частности, стало известно, что среди регуляторных молекул врожденного иммунитета важную роль в активации воспаления играет инфламмосома. Инфламмосома представляет собой внутриклеточный мультипротеиновый комплекс, который экспрессируется в миелоидных клетках – нейтрофилах, макрофагах, моноцитах. Инфламмосома распознает молекулярные структуры патогенных агентов и повреждающих факторов – паттернов PAMP и DAMP. Активация инфламмосомы приводит к таким событиям, как протеолитическое расщепление каспаз, проциитокинов, высвобождение зрелых провоспалительных цитокинов, клеточная смерть. Таким образом, активация инфламмосомы способствует цитокиновому воспалению, которое занимает центральное место в патогенезе аутовоспалительных заболеваний. В настоящее время разработана классификация инфламмосом в зависимости от их состава и клеточных эффектов. Nod-like receptor protein 3 (NLRP3) – инфламмосома, ассоциированная с рецидивирующим перикардитом, обеспечивающая синтез провоспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ) бета и активируемая различными триггерами.

По словам докладчика, чтобы инфламмоса активировалась, ее нужно собрать. Так, белок ASC (apoptosis speck-like protein) служит переходником для того, чтобы прокаспаза, профермент, прикрепилась к NLRP3-инфламмосе и активировалась. Когда профермент становится ферментом, он переводит процитокин в зрелый цитокин. В результате сложного каскада происходит синтез гиперпродукции ИЛ-1-бета. Следует отметить, что на определенном этапе этих процессов неспецифические триггеры извне запускают поломку в системе сбора инфламмосы. В отсутствие патогенов или повреждений инфламмоса периодически начинает собираться спонтанно. Получается, что нарушения регуляции и мутации различных элементов инфламмосы приводят к развитию аутовоспалительных заболеваний.

В экспериментальных исследованиях показана ведущая роль NLRP3-инфламмосы в развитии рецидивирующего перикардита. У пациентов с перикардитом наблюдалась интенсификация активации NLRP3-инфламмосы по сравнению с группой сравнения. Соответственно при рецидивирующем перикардите достоверно чаще встречался избыточный синтез цитокинов семейства ИЛ-1-бета¹.

Как известно, среди провоспалительных цитокинов ИЛ-1 играет лидирующую роль в патогенезе большинства аутовоспалительных заболеваний. Кроме того, ИЛ-1 стимулирует продукцию цитокинов ИЛ-6, фактора некроза опухоли, хемокинов, молекул адгезии. Тем самым ИЛ-1 активирует как локальные, так и системные реакции воспаления. Среди локальных реакций при рецидивирующем перикардите можно отметить клинические проявления, например воспалительные изменения в перикарде, а среди сис-

темных – лихорадку, тромбоцитоз, высокий уровень С-реактивного белка (СРБ). При этом среди цитокинов не только ИЛ-1-бета, но и ИЛ-1-альфа поддерживают хронический локальный воспалительный процесс в перикарде.

И.О. Смитиенко подробно охарактеризовал центральную роль NLRP3-инфламмосы, ИЛ-1-альфа и ИЛ-1-бета в патофизиологии рецидивирующего перикардита. Он отметил, что при воздействии определенных триггеров запускается механизм повреждения перикарда. В ответ на сигнал тревоги о повреждении клетки активируется алармин (ИЛ-1-альфа), что в свою очередь вызывает стимуляцию тканевых макрофагов в перикарде. Внутри клетки начнет собираться инфламмоса и, как следствие, происходит избыточный синтез ИЛ-1-бета. Таким образом, запускается патологический каскад реакций, приводящий к активации воспалительной реакции в ответ на триггер. Более того, в дальнейшем при рецидивирующем идиопатическом перикардите патологическая активность NLRP3-инфламмосы приводит к избыточному синтезу цитокинов семейства ИЛ-1 без внешнего триггера. Формируется хронический локальный воспалительный процесс в перикарде.

При выборе алгоритма лечения важно помнить, что ИЛ-1-альфа и ИЛ-1-бета принимают участие в развитии воспаления при рецидивирующем перикардите. Результаты исследований подтверждают, что полная блокада цитокинов семейства ИЛ-1 – эффективный метод лечения пациентов с рецидивирующим перикардитом².

В клинической практике наличие аутовоспалительного заболевания можно предположить при выявлении клинических (лихорадка, слабость, похудение) и лабораторных (высокие

показатели СРБ, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), нейтрофильный лейкоцитоз) признаков воспаления. При этом воспаление нельзя объяснить другими, более распространенными причинами, такими как инфекции, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания. Типичные проявления рецидивирующего перикардита:

- рецидивирующее течение с эпизодами лихорадки и высокими маркерами воспаления (СРБ, СОЭ);
- серозное поражение (перикардальное, иногда плевральное);
- отсутствие специфических аутоантител или аутореактивных Т-клеток;
- эффективность колхицина и ингибиторов ИЛ-1.

Таким образом, можно утверждать, что идиопатический рецидивирующий перикардит – аутовоспалительное заболевание.

Подводя итог, И.О. Смитиенко подчеркнул, что аутовоспалительные заболевания – редкие моно- и полигенные болезни иммунной системы, которые могут быть врожденными или приобретенными. Аутовоспалительные заболевания характеризуются циклическим течением, локальным или системным воспалением без очевидного этиологического фактора, в том числе аутоиммунного генеза. Эти заболевания часто ассоциируются с инфламмосопатиями – поломками элементов инфламмосы, которые участвуют в продукции провоспалительных цитокинов, главным образом ИЛ-1-бета. Инфламмоса NLRP3 и гиперпродукция ИЛ-1-бета, а также локальное повышение продукции ИЛ-1-альфа связаны с формированием идиопатического рецидивирующего перикардита, что позволяет относить данную разновидность перикардита к аутовоспалительным заболеваниям. ☺

¹ Mauro A.G., Bonaventura A., Vecchié A., et al. The Role of NLRP3 inflammasome in pericarditis: potential for therapeutic approaches. JACC Basic Transl. Sci. 2021; 6 (2): 137–150.

² Buckley L.F., Viscusi M.M., Van Tassel B.W., Abbate A. Interleukin-1 blockade for the treatment of pericarditis. Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother. 2018; 4 (1): 46–53.