

влаги [104], что дает возможность рассматривать этот показатель в качестве не только предиктора реализации АтД, но и возможного предиктора эффективности профилактического применения увлажняющих средств.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные дают серьезные основания полагать, что применение специальных средств ухода за кожей здоровых малышей с самого раннего возраста является эффективным и безопасным способом решения проблемы первичной профилактики АтД, что уже находит свое отражение и в рекомендациях профессиональных сообществ [105].

### Заключение

Представленный обзор является попыткой осветить современное состояние проблемы АтД, роли дисфункции эпидермального барьера в его развитии и поддержании хронического воспаления в коже, а также определить место современных средств ухода за кожей в программах лечения и профилактики этого заболевания. В свете представленных доказательств значение увлажняющих и успокаивающих средств для пациентов с АтД в настоящее время не вызывает сомнений с учетом необходимости поддержания достаточной влажности кожного покрова и повышения эффективности защитных свойств кожи против

инфекционных и неинфекционных антигенов. В то же время первые обнадеживающие результаты изучения эффективности применения эмоленгов с целью первичной профилактики АтД, безусловно, требуют организации и проведения более масштабных исследований для подтверждения данной теории и внедрения более конкретных практических рекомендаций в реальную клиническую практику.

### Литература

1. Prescott S.L. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 131. P. 23–30.
2. Platts-Mills T. The allergy epidemics: 1870–2010 // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136. P. 3–13.
3. Wollenberg A., Oranje A., Deleuran M. et al.; ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and pediatric patients // *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2016. Vol. 30(5). P. 729–747.
4. Аллергия у детей: от теории – к практике / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России, 2010–2011. 668 с. [Allergija u detej: ot teorij – k praktike / pod red. L.S. Namazovoj-Baranovoj. M.: Sojuz pediatrov Rossii, 2010–2011. 668 s. (in Russian)].
5. Drucker A.M., Wang A.R., Li W.Q. et al. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association // *J Invest Dermatol*. 2017. Vol. 137(1). P. 26–30.
6. Dharmage S.C., Lowe A.J., Matheson M.C. et al Atopic dermatitis and the atopic march revisited // *Allergy*. 2014. Vol. 69. P. 17–27.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.pmj.ru>

## Последние достижения педиатрической ревматологии в Японии: провоспалительные цитокины как терапевтическая мишень при болезни Кавасаки, ювенильном идиопатическом артрите и криопирин-ассоциированном периодическом синдроме

Профессор Йокота Сюмпэй, Нишиока Кусуки

Научно-исследовательский институт Токийской медицинской школы, Япония

*Системные аутовоспалительные синдромы в практике ревматолога представляют собой зачастую значительную трудность для диагностики и лечения, а системная воспалительная патология детского возраста, можно сказать, сложна вдвойне. Ревматологические синдромы у детей гораздо чаще, чем у взрослых, протекают по типу «микстов», что усложняет диагностику, а применение сильнодействующих противовоспалительных и иммуносупрессивных агентов в педиатрической практике не всегда возможно. В этом отношении большую ценность имеет опыт японских ученых – ревматологов-клиницистов и иммунологов, которые в течение последних десятилетий работают над этой проблемой в рамках специальных программ по так называемым «трудноизлечимым заболеваниям», поддержанных Министерством здравоохранения и труда Японии.*

*Авторы настоящей статьи – ведущие японские ревматологи Сюмпэй Йокота (профессор педиатрической клиники «Фудзи Тораномон», префектура Сидзуока) и Кусуки Нишиока (профессор, директор Института медицинской науки при Токийском медицинском университете), которые неоднократно посещали Россию и представляли результаты своих работ на международных форумах в Москве, Новосибирске, Екатеринбурге. Данные, обобщенные в настоящей статье, касаются вопросов биологической антицитокиновой терапии в педиатрической ревматологии, а именно при болезни Кавасаки, ювенильном идиопатическом артрите и криопирин-ассоциированном периодическом синдроме. В России генно-инженерные биологические препараты уже зарекомендовали себя в ревматологической клинике взрослых. Авторы выражают надежду, что представленный ими опыт терапии аутовоспалительных заболеваний детей и подростков, которые при отсутствии специфической терапии могут проявляться и в более позднем возрасте, окажется полезен российскому читателю.*

**К.м.н. М.В. Головизнин, переводчик, доцент кафедры внутренних болезней  
ФГБОУ ВО «Московский ГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ**

**Ключевые слова:** воспаление, врожденный иммунитет, интерлейкин-6, тоцилизумаб, фактор некроза опухолей-альфа, инфликсимаб, болезнь Кавасаки, системный ювенильный идиопатический артрит, криопирин-ассоциированный артрит.

**Для цитирования:** Йокота Сямпэй, Нишиока Кусуки. Последние достижения педиатрической ревматологии в Японии: провоспалительные цитокины как терапевтическая мишень при болезни Кавасаки, ювенильном идиопатическом артрите и криопирин-ассоциированном периодическом синдроме // РМЖ. 2017. № 5. С. 380–386.

## ABSTRACT

**Current Topics of Pediatric Rheumatology in Japan: Proinflammatory Cytokines as Therapeutic Targets for Kawasaki Disease, Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Cryopyrin-associated periodic syndrome**

Shumpei Yokota,<sup>1</sup> Kusuki Nishioka,<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Professor in Laboratory of Pediatric Research,

<sup>2</sup>Dean Research Institute of Tokyo Medical School

*Inflammation has often been considered to be a non-specific and preliminary response of the biological defense systems. However, it is now accepted that inflammation is the physiological processes of an independent immune system called as the innate immunity closely linked to the adaptive immune system. The key mediators of inflammation are proinflammatory cytokines, as demonstrated by multiple lines of evidence both in vitro and in vivo. Opposed to physiological conditions, overproduced cytokines may play crucial roles in the pathological inflammatory processes such as autoimmune disorders. Thus, anti-cytokine treatment has been developed as a therapy for rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis (JIA), inflammatory bowel diseases, and so forth. We recently completed several clinical trials of anti-cytokine treatment for children with systemic inflammatory diseases: anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody (infliximab) for children with Kawasaki disease, anti-IL-6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab) for children with 2 subtypes of JIA (poly-JIA and systemic JIA), and anti-IL-1- $\beta$  monoclonal antibody (canakinumab) for children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). This review summarizes the basis of inflammation in these chronic and systemic inflammatory diseases in childhood, clinical efficacy and tolerability of the biologic agents, and then, attempts to determine the roles of individual proinflammatory cytokines in disease pathogenesis.*

**Key words:** inflammation, innate immunity, IL-6, tocilizumab, TNF-alpha, infliximab, IL-1-beta, canakinumab, Kawasaki disease, systemic juvenile idiopathic arthritis, cryopyrin-associated periodic syndrome.

**For citation:** Shumpei Yokota, M.D. and Kusuki Nishioka, M.D. Current Topics of Pediatric Rheumatology in Japan: Proinflammatory Cytokines as Therapeutic Targets for Kawasaki Disease, Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Cryopyrin-associated periodic syndrome // RMJ. 2017. № 5. P. 380–386.

## Введение

Воспаление, как это видно на примере ревматических заболеваний, повреждает и разрушает органы и ткани. В результате этого образуются стойкие фиброзные изменения, обусловленные процессами репарации. В клинике воспаление манифестирует как системная реакция организма в виде лихорадки, недомогания и анорексии, оно имеет хорошо известные местные признаки: покраснение, припухлость, гипертермию и боль в пораженной области. Этому соответствуют характерные патоморфологические признаки: инфильтрация очага воспалительными клетками (нейтрофилы в острой фазе и моноциты и гистиоциты в хронической), отек, а также признаки тканевой деструкции и фиброза при длительно текущем воспалении. Все это важно обозначить для создания терапевтических концепций и понимания роли цитокинов как базисных факторов индукции воспаления при патологии.

В нашем обзоре мы рассмотрим трудно поддающиеся лечению воспалительные заболевания, встречающиеся в педиатрической клинике, такие как болезнь Кавасаки (БК), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) с системными проявлениями в дебюте и криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS). Мы также рассмотрим эффективность и побочные эффекты новых терапевтических средств, предназначенных для подавления провоспалительных цитокинов и, соответственно этому, роль определенных цитокинов в патогенезе воспаления.

## Болезнь Кавасаки и фактор некроза опухоли- $\alpha$

### Характеристика симптомов и интерпретация лабораторных данных

БК – это острое воспалительное заболевание, продолжающееся около 2 нед. Диагностические критерии БК со-

стоят из комбинации клинических признаков, которые можно расположить в следующем порядке: персистирующая лихорадка, кожная сыпь, индуративный отек дистальных участков конечностей, инъекция глазных яблок, шейная лимфаденопатия, покраснение, трещины и кровоточивость губ, малиновый язык, покраснения и изъязвления рубцов после вакцинации БЦЖ.

Эти симптомы появляются последовательно в разное время и, в конце концов, формируют полную клиническую картину. Мембранозная десквамация, манифестирующая у ногтевых лож на границе кожи и ногтей, примерно через 12–14 дней после дебюта болезни позволяет окончательно установить диагноз БК. Поражения коронарных артерий сердца являются самыми серьезными осложнениями БК у детей и выявляются в 5–10% случаев, несмотря на применение высоких доз гамма-глобулина внутривенно. Они развиваются обычно спустя  $\geq 10$  дней после дебюта симптомов БК, но в случаях сильной воспалительной реакции могут обнаруживаться и в 7-дневный период. Инструментальные и гистологические методы диагностики БК показаны на рисунке 1.

Патогенетический базис каждого из симптомов БК понятен. Лихорадка и сыпь на коже отражают реакцию провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-1 и ИЛ-6; глазная гиперемия и расширение сосудов глазного яблока есть проявление васкулита и индуративного отека – трансудации плазмы в ткани вследствие нарушения эндотелия сосудов среднего калибра [1]. Реактивация воспаления в области рубцов после вакцинации БЦЖ есть следствие реакции гиперчувствительности замедленного типа против факторов, перекрестно реагирующих с компонентами БЦЖ.

Лабораторные показатели крови при БК имеют специфическую картину. Количество лейкоцитов в крови колеблется от 10 000 до 15 000/мкл. Преобладают нейтрофилы, уровень которых достигает 70, 80 или 90%. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево нехарактерен, уровень палочкоядерных нейтрофилов не превышает 5%, а гиперсегментированных нейтрофилов, – напротив, достигает 95%. Такие же особенности дифференцировки лейкоцитов характерны и для других системных васкулитов, болезни Такаясу и узелкового полиартрита. Все это позволяет предположить неинфекционную этиологию БК, при которой развивается асептическое воспаление.

Уровень продуктов разложения фибрина при БК повышается от 200 до 500 мкг/мл во фракции FDP-E (норма <60 мкг/мл), 3–8 мкг/мл во фракции D-димера, что указывает на эндотелиальную дисфункцию [2] и активацию процессов коагуляции и фибринолиза.

Кровь, содержащая цитокины: интерферон- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ , непрерывно омывает поверхность эндотелиальных клеток, структуры которых повреждаются вследствие воспаления [3]. Уровни FDP и D-димера отражают активацию коагуляции и системы фибринолиза, а также степень повреждения эндотелия [4, 5]. Поражения коронарных артерий при БК – результат аномальной активации клеток эндотелия провоспалительными цитокинами, прогрессирующего повреждения средней оболочки артерий и нарушения системы коагуляции и фибринолиза [6, 7].

По мере прогрессирования БК уровень сывороточного альбумина снижается до  $\leq 2$  г/дл, что способствует прогрессированию индуративного отека конечностей. Повышенные уровни острофазовых белков – СРБ и сывороточного А-амилоида (САА) сочетаются с ростом уровня ИЛ-1 и -6 [8, 9], в то время как высокий уровень лактатдегидрогеназы (от 300 до 500 МЕ/л) свидетельствует о разрушении перезревших нейтрофилов, эндотелиальных клеток и других структур.

### Лечение

Если провоспалительные цитокины играют центральную роль в патогенезе воспаления и поражений коронар-

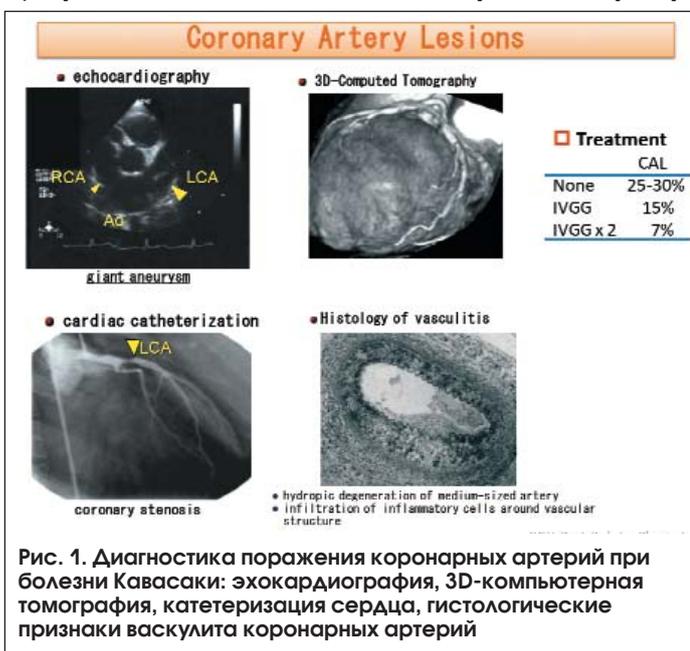


Рис. 1. Диагностика поражения коронарных артерий при болезни Kawasaki: эхокардиография, 3D-компьютерная томография, катетеризация сердца, гистологические признаки васкулита коронарных артерий

ных артерий при БК, то рационально выработать такие терапевтические стратегии, которые были бы направлены на сокращение их количества в кровотоке или на целенаправленное удаление патогенетически главных цитокинов. Первая стратегия может быть реализована путем плазмафльтрации (плазмафереза) а вторая – с помощью антицитокиновой терапии моноклональными антителами. Патогенетически оправданной может быть и методика стабилизации мембран клеток, продуцирующих цитокины, хотя в случае БК это не является главным методом, т. к. БК относится к острым лихорадочным состояниям, не являясь хронической персистирующей нозологией.

Поражения коронарных артерий при БК развиваются с вероятностью около 70% в случаях, когда возвратная лихорадка свыше 38° С сохраняется в течение 24 ч после второй внутривенной инфузии гамма-глобулина (ВИГГ), а уровень острофазовых белков остается повышенным [10].

Плазмаферез (ПФ) выполнялся в нашей клинике с 2000 г. с целью сокращения всех провоспалительных цитокинов, хемокинов и других факторов, провоцирующих воспаление [11]. Среди 125 больных БК, рефрактерных к ВИГГ, у 105 пациентов (84,0%), чьи коронарные артерии были в норме до проведения ПФ, осложнений не наблюдалось. У 6 пациентов из 20 с дилатацией или аневризмами коронарных артерий, выявленными перед ПФ, отмечалось их сохранение и к концу периода наблюдения. Таким образом, наше исследование показало, что эффективность ПФ при БК в случае рефрактерности к ВИГГ существенна, особенно если курс ПФ будет проведен до возникновения поражения коронарных артерий [12].

Инфликсимаб представляет собой химерное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с ФНО- $\alpha$  и блокирует его функции. Биологическая функция ФНО- $\alpha$  заключается в том, что он: 1) индуцирует другие провоспалительные цитокины: ИЛ-1, ИЛ- $\beta$ , ИЛ-6; 2) действует на эндотелиальные клетки сосудов, повышая их проницаемость, и стимулирует миграцию лейкоцитов из кровотока в окружающие ткани; 3) этот цитокин также способствует экспрессии молекул адгезии (E- и L-селектины, ICAM-1 и т. д.) на поверхности эндотелиальных клеток и повышает их высвобождение; 4) связывается с рецепторами ФНО на мембране, индуцируя клеточный апоптоз; 5) стимулирует продукцию ферритина в ретикуло-эндотелиальной системе [13–17].

В 2005 г. Бернс и соавт. сделали ретроспективный анализ 16 случаев БК у пациентов, получавших лечение инфликсимабом [18]. В их сообщении было предложено узкое терапевтическое «окно возможностей» для такого лечения. Далее проспективное клиническое исследование эффективности инфликсимаба было успешно выполнено у 24 пациентов, которые не дали положительного ответа на ВИГГ [19].

Впоследствии мы провели открытое испытание (open-label trial) инфликсимаба у 20 пациентов, не отвечавших на ВИГГ [20]. Специфика этого испытания заключалась в том, что когда комбинация инфликсимаба с ВИГГ не давала эффекта, таким пациентам к лечению добавлялся плазмаферез. В тех случаях, когда инфликсимаб назначался пациентам с высокой температурой, но при снижении острофазовых показателей после ВИГГ, симптомы и лабораторные показатели воспаления быстро нормализовывались. Рецидивы лихорадки и повторное повышение лабораторных показателей были замечены в течение 48 ч у 2 паци-

ентов, которые затем были дополнительно подвергнуты процедуре ПФ без возникновения осложнений. Таким образом, регрессия признаков воспаления была достигнута у всех пациентов с БК.

Недавно было проведено проспективное исследование лечебного эффекта комбинации инфликсимаба с ПФ у 76 пациентов с БК, рефрактерной к ВИГТ, 70 из них быстро отреагировали на инфликсимаб без каких-либо осложнений. 6 больных, невосприимчивых к инфликсимабу, были дополнительно подвергнуты процедуре ПФ, при этом был обнаружен только 1 случай дилатации коронарных артерий без образования аневризм [21].

Согласно этим результатам, возможно практически полностью предотвратить развитие поражения коронарных артерий у пациентов с БК, используя последовательный терапевтический режим, состоящий из инфузии ВИГТ, инфликсимаба и ПФ при условии, что это лечение проводится в течение 10 дней с момента дебюта болезни. Эффект возможен даже при торпидном течении БК в том случае, если лечение начато до возникновения изменений в коронарных сосудах.

### **Выводы**

При БК воспалительный процесс может быть подавлен путем полного удаления провоспалительных цитокинов с помощью ПФ или путем селективного удаления ведущих цитокинов с использованием инфликсимаба, или с помощью комбинации этих методов.

Очевидно, что БК вызывается вследствие быстрого, избыточного накопления провоспалительных цитокинов в организме ребенка. Такая генерация цитокинов возможна за счет активации системы врожденного иммунитета, хотя триггерные факторы такой активации остаются неясными.

### **Системный ювенильный идиопатический артрит и интерлейкин-6**

#### **Характеристика симптомов и результаты лабораторных исследований при системном ЮИА**

Системный вариант ЮИА является подтипом хронического идиопатического артрита, при котором имеют место перемежающаяся лихорадка, кожная сыпь и артрит. В тяжелых случаях могут выявляться гепатоспленомегалия, системная лимфаденопатия и серозит [22]. Артрит при системном ЮИА, в отличие от чисто суставной формы, может поражать плечевые и тазобедренные суставы. Прогрессирование суставной формы ЮИА характеризуется сужением суставной щели, как это происходит при ревматоидном артрите у взрослых, тогда как при системном ЮИА прогрессирует генерализованный остеопороз, отмечаются плохой рост и деформация ядер эпифизов. Есть предположение, что эти 2 типа ЮИА на самом деле – различные заболевания [23]. Тяжелым осложнением ЮИА является синдром макрофагальной активации, который рассматривается как патологическое состояние с неблагоприятным прогнозом [24].

Картина периферической крови при ЮИА демонстрирует повышение острофазовых маркеров воспаления, таких как СРБ и САА. Лейкоцитоз обычно превышает 15 000/мкл с уровнем зрелых нейтрофилов от 70 до 90% без сдвига формулы влево. Определяется повышенный уровень ИЛ-6 и ИЛ-18, а также гемоксигеназы-1 (НО-1) [25] и ферритина [26]. Клинический диагноз ЮИА тем не

менее устанавливается после исключения инфекционного заболевания, других ревматических болезней или злокачественных новообразований, включая лейкемию.

Диагноз ЮИА может быть поставлен на основе таких клинических проявлений, как: лихорадка, кожная сыпь, артрит, гиперплазия синовиальной мембраны, подтвержденная с помощью эхографии суставов, визуализирующей скопление синовиальной жидкости. Увеличение кровоснабжения синовию проверяется доплеровским исследованием кровотока, исключение злокачественных новообразований производится на основании гистологической картины костного мозга и, при возможности, путем использования позитронно-эмиссионной томографии.

Тем самым воедино собираются данные о повышении уровня маркеров воспаления: СРБ, СОЭ, матриксной металлопротеиназы-3 (свидетельствует о синовите и разрушении хряща), НО-1, ферритина, цитокинов, включая ИЛ-6 и ИЛ-18, и активности естественных киллеров.

### **Синдром активации макрофагов как тяжелое осложнение системного ЮИА. Клинические признаки**

Синдром активации макрофагов (MAS) не является самостоятельной болезнью, но представляет собой состояние, ассоциированное с системным ЮИА (Stephan, 1993) [27]. В этом сообщении было указано, в частности, на высокий уровень ФНО- $\alpha$  в моче больных MAS. Данное патологическое состояние является проявлением ярко выраженной, но быстро проходящей гиперпродукции цитокинов. MAS не может быть диагностирован на основании какого-либо единственного лабораторного признака или при однократном осмотре пациента.

Лабораторные признаки MAS должны быть выявлены и подтверждены в течение определенного времени. В число признаков входят: количество тромбоцитов, лейкоцитов, уровни D-димера и FDP-E, соотношение АСТ/АЛТ/лактатдегидрогеназы, уровни ферритина,  $\beta$ 2-микроглобулина, общего холестерина, триглицеридов и др. Эти лабораторные данные могут существенно колебаться при MAS, как и при других сходных состояниях (гемофагocитарный лимфогистиоцитоз или семейный гемофагocитарный синдром).

Вышеуказанные изменения могут быть объяснены избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, общих для всех этих синдромов. Они способствуют поддержанию воспалительной реакции благодаря поэтапному (каскадному) высвобождению [28]. Также сообщалось, что клетки NK (естественные киллеры) и Т-клетки CD8+ имеют при MAS ненормально низкий уровень перфорина [29, 30]. Переход от системного ЮИА к MAS может быть вызван вирусной инфекцией или сменой терапии [24], что нуждается в подтверждении.

### **Активация эндотелиальных клеток, системы коагуляции и фибринолиза**

При системном воспалении избыточно продуцируемые цитокины высвобождают активированными моноцитами и циркулируют в крови. Эндотелиальные клетки активируются этими цитокинами и в свою очередь сами секретируют цитокины: интерлейкины -1, -8, моноцитарный хемоаттрактант и хемокины.

Такая интерактивная активация макрофагов и клеток эндотелия в последнее время привлекает большое внима-

ние ученых [31]. Поскольку некоторые цитокины, особенно интерферон- $\gamma$ , регулируют экспрессию молекул HLA класса I на мембране эндотелия, это приводит к усилению синтеза легких и тяжелых цепей этих молекул. В результате количество легких цепей образуется в избытке и выводится из организма с мочой в виде  $\beta 2$ -микроглобулина [32].

Эндотелиальные клетки, активированные провоспалительными цитокинами, также экспрессируют повышенные уровни молекул адгезии, таких как ICAM-1 и E-селектин, которые направляют активированные нейтрофилы, а также цитотоксические мононуклеары в очаги воспаления [33].

Клетки эндотелия через молекулы адгезии и лиганды взаимодействуют с мононуклеарами, выделяют лизосомы, протеазы и активные формы кислорода, в результате чего происходят гибель эндотелиоцитов и нарушение целостности эндотелия. Поскольку способность эндотелиальных клеток регулировать проницаемость сосудов играет жизненно важную роль в гомеостазе, важно попытаться немедленно восстановить их целостность [34], т. к. поврежденные эндотелиоциты и активированные макрофаги высвобождают тканевые факторы, которые каскадно активируют фактор свертывания VII [35].

Тромбоциты с помощью фактора фон Виллебранда агглютинируют коллаген на поврежденных эндотелиоцитах. Коллаген активирует фактор свертывания XII, а также внутренний путь. Поврежденная стенка сосудов покрывается фибрином, тромбообразование способствует активации гемостаза, адгезии и агрегации тромбоцитов и остановке микрососудистого кровотока [36, 37].

В ответ на вышеуказанное начинает активироваться система фибринолиза, которая пытается удалить фибрин, осевший на клетках эндотелия, пропорционально степени повреждения эндотелия в крови увеличивается содержание FDP-E, D-димера. Тем самым эндотелиоциты через воспаление активирует фибринолиз [38]. Если активация фибринолиза выходит за пределы физиологического гомеостаза, прогрессирование гипокоагуляции может привести к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

#### **Повреждение клеток и тканей с помощью ФНО- $\alpha$**

ФНО- $\alpha$  функционирует как провоспалительный цитокин и как второй по важности индуктор апоптоза после системы Fas/Fas-лиганда [39].

ФНО- $\alpha$  в случае его повышенной продукции успевает быть нейтрализованным с помощью растворимого рецептора к ФНО, он связывается с белками клеточных мембран и стимулирует передачу сигнала внутрь клетки, вследствие которого происходит повышение проницаемости мембран митохондрий [16].

Из митохондрий высвобождается цитохром C, который активирует ферменты семейства каспаз, каспазы расщепляют ДНК, вызывая апоптоз и некроз клеток. С другой стороны, т. к. ФНО- $\alpha$  управляет продукцией сывороточного ферритина [17], по уровню ферритина в сыворотке крови можно судить о степени активности ФНО- $\alpha$  в условиях клиники.

Под контролем ФНО- $\alpha$  находится также активность липопротеин-липазы [40]. Стабильно высокий уровень ФНО- $\alpha$  в кровотоке может привести к нарушению липидного обмена и в конечном счете к полиорганной недостаточности. Последняя проходит через ряд известных этапов: 1) повышение уровня триглицеридов сыворотки крови; 2)

снижение уровня общего холестерина; 3) почечная недостаточность, проявляющаяся повышением уровня сывороточного креатинина, 4) нарушение функции печени, о чем свидетельствует увеличение содержания АЛТ и общего билирубина; 5) недостаточность функции поджелудочной железы, которую можно определить по возрастанию содержания липазы и амилазы в сыворотке крови.

#### **Лечение**

В недавнем прошлом в лечении системного ЮИА не было никакой альтернативы, кроме длительного применения высоких доз кортикостероидов. Эти режимы терапии из-за побочных эффектов существенно нарушали качество жизни пациентов. Блокаторы ФНО- $\alpha$  при лечении системного ЮИА также имеют ограниченную эффективность. В противоположность вышесказанному антагонист рецептора к интерлейкину-1 (IL-1ra) – анакинра, судя по ряду сообщений, показал свою действенность при ЮИА [41]. Препарат на основе моноклональных антител против рецептора к IL-6 – тоцилизумаб был разработан в Японии. После его первого применения в педиатрической клинике выяснилось, что он имеет значительную клиническую эффективность в фазах II и III клинических испытаний [42, 43].

ИЛ-6 сам по себе не может вызвать системное воспаление, но это происходит, когда он образует комплекс с растворимым рецептором к ИЛ-6, что создает условие для передачи воспалительного сигнала внутрь клетки [44]. Тоцилизумаб блокирует и растворимый, и мембранный рецептор к ИЛ-6, препятствуя таким образом внутриклеточному сигналу [45].

Тоцилизумаб обладает настолько сильным противовоспалительным эффектом, что при его применении в дозе 8 мг/кг температура тела снижается в течение нескольких часов после введения, уменьшаются общее недомогание и анорексия. Примерно через 1 нед. после начала лечения уровень СРБ возвращается к уровню нормальных значений, симптомы артрита проходят в течение нескольких недель [42]. Уровень ИЛ-6, как правило, снижается до ничтожно малых значений в период от 3 до 6 мес. Двухнедельный курс лечения тоцилизумабом при условии его возобновления в период от нескольких месяцев до нескольких лет приводит к улучшению примерно в 90% случаев [43]. Тем самым можно уверенно говорить, что ИЛ-6 играет ведущую роль в системном воспалении при ЮИА, о чем свидетельствует эффект моноклональных антител к рецептору ИЛ-6, которые эффективно снижают активность воспаления путем блокады сигнала этого цитокина [44]. Эффективность и переносимость тоцилизумаба для больных системным ЮИА были подтверждены Де Бенедетти и Европейской группой [46], а его эффективность и безопасность в долгосрочной перспективе недавно были доказаны (рис. 2) [47].

#### **Выводы**

Блокада сигнала, осуществляемого ИЛ-6, может превратить воспалительную реакцию при системном ЮИА, и это подтверждает, что ИЛ-6 играет ведущую роль в этой болезни. Исследования СРБ или САА с использованием культур клеток печени показали потребность в кооперации между ИЛ-6 и ИЛ-1, что свидетельствует о важности этих 2 цитокинов в патогенезе воспалительного процесса при системном ЮИА. Эффективность анакинры [41], а в последнее время и канакиумаба [48] согласуется с такой ро-

лю ИЛ-1 $\beta$ . Сейчас появились работы, в которых высказывается мысль о том, что системный ЮИА можно разделить на 2 подтипа в зависимости от ответа на ИЛ-6 или на блокаторы ИЛ-1 $\beta$ .

### Криопирин-ассоциированный периодический синдром и ИЛ-1 $\beta$

#### Клинические проявления и интерпретация лабораторных данных

CAPS проявляется периодической лихорадкой, уртикарной сыпью на коже, нарушениями ЦНС, имеющими воспалительное происхождение, и суставным синдромом.

Эти признаки ассоциированы с различными клиническими симптомами, такими, например, как амилоидоз, развивающийся вследствие длительно персистирующей воспалительной реакции [49].

CAPS делится на 3 категории в зависимости от тяжести клинических проявлений [50]: семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла – Уэллса (MWS) и хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA, также известный как «младенческое мультисистемное воспалительное заболевание» (NOMID)). Каждый из них вызывается мутацией одного и того же гена – C1AS1 [49].

CINCA является наиболее тяжелой формой CAPS [50, 51]. Примерно в половине случаев дети, страдающие им, рождаются недоношенными или имеют очень низкий вес при рождении. Болезнь манифестирует сразу после родов или в течение нескольких ближайших недель. Лихорадка и крапивница рецидивируют почти ежедневно. Хронический асептический менингит проявляется рецидивами раздражительности, рвоты и головной боли. По мере взросления пациента неврологические расстройства прогрессируют, развиваются гидроцефалия, отставание в развитии, умственная отсталость и расстройства слуха.

Глазные симптомы включают конъюнктивит, увеит, оптический папиллит и нарушение зрения. Скелетный и хрящевой дисгенез проявляется в возрасте до 2 лет тяжелой артропатией. Рентгенологическое исследование показывает значительное окостенение и деформацию эпифизарного ядра дистальных концов бедренных костей [52]. Пациент не может ходить из-за боли и суставных деформаций. Из-за множественных нарушений страдает морфогенез, что приводит к низкорослости,

формированию выпуклого лба, микроцефалии, седловидного носа, синдрома «барабанных палочек» и морщинистой кожи. CINCA имеет худший прогноз среди других вариантов CAPS: около 20% пациентов не доживают до 20 лет, а у остальных со временем прогрессирует амилоидоз [53].

#### Мутации гена C1AS-1 и патологические состояния, вызванные ИЛ-1 $\beta$

CAPS обусловлен мутацией гена C1AS-1 (cold-induced autoinflammatory syndrome-1 gene), которая приводит к появлению измененного криопирин в NLRP3 (Nod-like receptor protein 3) – основном белке инфламмосомного комплекса. Инфламмосомный комплекс – структура врожденного иммунитета, которая контролирует продукцию, а также высвобождение ИЛ-1 [50].

Физиологически белок NLRP3 при стимуляции через рецепторы PAMP и DAMP образует олигопептидный комплекс инфламмосомы, имеющий в составе прокаспазу-1 и белки ASC. Стимулы, опосредованные Toll-подобными рецепторами, приводят к продукции про-ИЛ-1 и -18 [54]. Каспаза-1 активируется инфламмосомой, затем расщепляет про-ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, в результате чего образуются зрелые секретируемые формы ИЛ-1 и ИЛ-18.

ИЛ-1 $\beta$ , секретируемый клетками, связывается с рецепторами к ИЛ-1 и стимулирует воспалительную реакцию [54, 55]. Повреждение белка NLRP3, индуцированное мутацией гена, поддерживает инфламмосому в активном состоянии «gain-of-function», приводящем к повышенной продукции и секреции ИЛ-1 $\beta$  [49]. Таким образом, при синдроме CAPS интерлейкин-1, продуцируемый в избытке, участвует в патогенезе и поддержании хронического воспаления.

#### Лечение

В 2009 г. в Японии были начаты клинические испытания препарата канакинумаб (canakinumab), представляющего собой моноклональное антитело против интерлейкина-1 [56]. Было пролечено 19 пациентов с CAPS, из них у 7 был синдром Макла – Уэллса, у 11 – синдром CINCA с подтвержденной мутацией гена C1AS1 [57]. Терапевтическая эффективность оценивалась на основании улучшения клинической симптоматики и маркеров воспаления СРБ и САА. Полная ремиссия оценивалась на основании клинических и серологических признаков.

При первоначальном применении канакинумаба полная ремиссия была достигнута в 89,5% (17) случаев в течение 4 нед. с последующей ремиссией на 24-й нед. Значительный эффект был, таким образом, констатирован у 95% пациентов, особенно в отношении кожных симптомов, головной боли, конъюнктивита и апатии. При расстройствах центральной нервной системы ремиссия отмечалась в 33,3% (4/12 случаев) через 8 дней после начала терапии и в 75% случаев в конце клинического испытания.

Во всех случаях уровень СРБ и САА снижался в течение 14 дней с момента введения (рис. 3). Тем не менее у 18 больных (95%) наблюдалось по меньшей мере 1 неблагоприятное событие во время курса терапии: назофарингит, гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей и выделения из носа. У 1 пациента были выявлены диффузный васкулит и пневмония. Это клиническое исследование подтвердило результаты предыдущего, проведенно-



Рис. 2. Эффективность тоцилизумаба у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом по сравнению с плацебо

го в Европе [58].

### Выводы

Системное воспаление при CAPS стихает после применения моноклональных антител, связывающих ИЛ-1 $\beta$ , что подтверждает ведущую роль ИЛ-1 $\beta$  в патогенезе данной нозологии. Таким образом, концепция патологии инфлам-масы находит свое подтверждение при рассмотрении механизмов развития CAPS [59].

Хотя, как показано выше, белковые аномалии в инфлам-массе при CAPS имеют место, но относительно его патогенеза возникают и другие вопросы: почему лихорадка при нем имеет периодический, а не постоянный характер? Что именно вызывает активацию инфлам-масы? Можем ли мы разработать терапевтический метод для устранения инициирующего фактора? Это, вероятно, станет основной задачей будущих исследований.

### Антицитокиновая терапия и ее перспективы

Воспалительная реакция организма индуцируется про-воспалительными цитокинами. Эти цитокины в условиях нормы участвуют в важнейших механизмах биологической защиты, но в случае, если их продукция избыточна, могут быть индукторами ряда так называемых аутовоспалительных заболеваний. Типичными заболеваниями в педиатрической клинике, которые связаны с гиперпродукцией цитокинов, являются БК, системный ЮИА и CAPS.

При этих болезнях различные типы провоспалительных цитокинов продуцируются в избыточном количестве в результате интерактивной клеточной стимуляции. Создается впечатление, что при каждой из этих болезней имеется один специфический – «ведущий» цитокин, который может определять клиническую картину.

Ранее мы показали, что возможно прекратить реакцию воспаления путем блокады «ведущего» цитокина при ряде аутовоспалительных заболеваний: например, при БК – ФНО- $\alpha$ ; при системном ЮИА – ИЛ-6; при CAPS – ИЛ-1 $\beta$ .

В настоящее время терапевтические методы блокады провоспалительных цитокинов с использованием соответствующих моноклональных антител, специфичных для цитокина или цитокинового рецептора, показали свою эффективность. Однако следует отдавать отчет в том, что эти методы лечения воздействуют именно на сами цитокины, не затрагивая этиологические факторы болезни, ответственные за их аномальный синтез.

Как представляется нам, в системе врожденного иммунитета должны быть регуляторные механизмы, контроли-

рующие уровень и «очередность» экспрессии отдельных провоспалительных цитокинов. Поэтому важно понимать механизмы регуляции, обратной связи или подавления уже активированного воспаления и продукции провоспалительных цитокинов. В конечном счете создание методов контроля над системой регуляции синтеза цитокинов сделает процесс лечения болезни легче с клинической точки зрения.

### Литература

1. Takahashi K., Ohraseki T., Yokouchi Y. et al. Kawasaki disease as a systemic vasculitis in childhood // *Ann Vasc Dis* 2010. Vol. 3. P. 173–181.
2. Imamura T., Yoshihara T., Yokoi K. et al. Impact of increased D-dimer concentrations in Kawasaki disease // *Eur J Pediatr*. 2005. Vol. 164. P. 526–527.
3. Matsubara T., Ichiyama T., Furukawa S. Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease // *Clin Exp Immunol*. 2005. Vol. 141. P. 381–387.
4. Jennewein C., Tran N., Paulus P. et al. Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation // *Mol Med*. 2011. Vol. 17. P. 568–573.
5. Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation // *H mostaseologie*. 2010. Vol. 30. P. 10–16.
6. Orenstein J.M., Shulman S.T., Fox L.M. et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study // *PLoS One*. 2012. Vol. 7:e38998.
7. Galeotti C., Bayry J., Kone-Paut I., et al. Kawasaki disease: aetiopathogenesis and therapeutic utility of intravenous immunoglobulin // *Autoimmun Rev*. 2010. Vol. 9. P. 441–448.
8. Nishikawa T., Hagihara K., Serada S. et al. Transcriptional complex formation of c-Fos, STAT3, and hepatocyte NF-1 is essential for cytokine-driven C-reactive protein gene expression // *J Immunol*. 2008. Vol. 180. P. 3492–3501.
9. Hagihara K., Nishikawa T., Sugamata Y. et al. Essential role of ATAT3 in cytokine-driven NF- $\kappa$ B mediated serum amyloid A gene expression // *Genes to Cells*. 2005. Vol. 10. P. 1051–1063.
10. Mori M., Imagawa T., Yasui K. et al. Predictors of coronary artery lesions after intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease // *J Padiatr*. 2000. Vol. 137. P. 177–180.
11. Mori M., Imagawa T., Katakura S. et al. Efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease intractable to intravenous gamma-globulin // *Mod Rheumatol*. 2004. Vol. 14. P. 43–47.
12. Hokosaki T., Mori M., Nishizawa T. et al. Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease // *PediatrInt*. 2012. Vol. 54. P. 99–103.
13. Ten Cate J.W., van der Poll T., Levi M. et al. Cytokines: triggers of clinical thrombotic disease // *ThrombHaemost*. 1997. Vol. 78. P. 415–419.
14. Van der Poll T., Levi M. Crosstalk between inflammation and coagulation: the lessons of sepsis // *CurrVascPharmacol*. 2012. Vol. 19. P. 632–638.
15. Ait-Oufella H., Maury E., Lehoux S. et al. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis // *Intensive Care Med*. 2010. Vol. 36. P. 1286–1298.
16. Bradham C.A., Qian T., Streetz K. et al. The mitochondrial permeability transition is required for tumor necrosis factor alpha-mediated apoptosis and cytochrome C release // *Mol Cell Biol*. 1998. Vol. 18. P. 6353–6364.
17. Mehta B., Efthimiou P. Ferritin in adult-onset Still's disease: just a useful innocent bystander? // *Int J Inflammation*. 2012, doi:10.1155/2012/298405.
18. Burns J.C., Mason W.H., Hauger S.B. et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome // *J Pediatr* 2005. Vol. 146. P. 662–667.
19. Burns J.C., Best B.M., Mejias A. et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease // *J Pediatr*. 2008. Vol. 153. P. 833–838.
20. Mori M., Imagawa T., Hara R. et al. Efficacy and limitation of infliximab treatment for children with Kawasaki disease intractable to intravenous immunoglobulin therapy: report of an open-label case series // *J Rheumatol*. 2012. Vol. 39. P. 864–867.
21. Sonoda K., Mori M., Hokosaki T. et al. Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease // *J Pediatr*. 2014. Vol. 164. P. 1128–1132.
22. Lomaster C., Gerloni V., Gattinara M. et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years // *J Rheumatol*. 2000. Vol. 27. P. 491–496.
23. Vastert S., Kuis W., Grom A.A. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy // *Best Pract Res ClinRheumatol*. 2009. Vol. 23. P. 655–664.
24. Grom A.A., Mellins E.D. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis // *CurrOpinRheumatol*. 2010. Vol. 22. P. 561–566.
25. Takahashi A., Mori M., Naruto T. et al. The role of hemoxygenase-1 in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis // *Mod Rheumatol*. 2009. Vol. 19. P. 302–308.
26. Demirkol D., Yildizdas D., Bayrakci B. et al. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment? // *Critical Care*. 2012. Vol. 16:R52.
27. Stephan J.L., Zeller J., Hubert P. et al. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases // *ClinExpRheumatol*. 1993. Vol. 11. P. 451–456.
28. Devi S., Consolaro A., Guseinova D. et al. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic art-

Fig 2: The titers of C-reactive protein were markedly decreased after canakinumab administration with clinical improvements (phase III study).

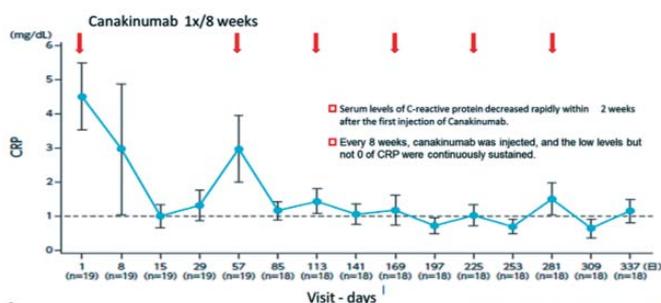


Рис. 3. Влияние канакинумаба на уровень С-реактивного белка при CAPS