

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Роль цитокиновой сети в регуляции воспаления при различных вариантах ювенильного артрита (обзор литературы)

*Е.С.Фёдоров, С.О.Салугина, Н.Н.Кузьмина.
НИИР РАМН, Москва*

Хронические артриты у детей являются важной проблемой современной педиатрии в силу того, что эти тяжелые заболевания существенно нарушают качество жизни ребенка и его родителей, требуют немалых экономических затрат на лечение и нередко приводят к инвалидности ребёнка. Этиология этих заболеваний в настоящее время окончательно не расшифрована, существует лишь ряд более или менее обоснованных гипотез на этот счет. Лечение ювенильных артритов (ЮА), несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние десятилетия, также далеко от совершенства: подбор медикаментозных средств зачастую производится эмпирически, не всегда врачу удается контролировать патологический процесс и предотвратить серьезные функциональные нарушения. Любой значительный прорыв в терапии хронических артритов у детей может быть достигнут только при условии прогресса в понимании патогенеза этих заболеваний и механизмов действия лекарственных препаратов, направленных на конкретные звенья патологического процесса. Появление в последние годы новых классов лекарственных препаратов, так называемых биологических противовоспалительных агентов, особенно остро ставит вопрос об участии определенных механизмов в формировании различных форм ЮА, без чего невозможно грамотное назначение данных лекарств у конкретного больного.

Цитокины — белковые продукты преимущественно активированных клеток иммунной системы лишенные специфичности в отношении антигена и обуславливающие межклеточные взаимодействия при гемопоэзе, воспалении, иммунном ответе и межклеточных взаимодействиях. Как правило,

являются близкодействующими (паракринными) факторами. Цитокины составляют систему (цитокиновую сеть), характеризующуюся сильным взаимодействием компонентов и избыточностью (одна и та же функция обеспечивается разными цитокинами)[3]. В соответствии с основным источником образования цитокины подразделяются на моноцитарно-макрофагальные (монокины), примером которых являются фактор некроза опухоли-альфа (ФНО α), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, лимфоцитарные (лимфокины): ИЛ-2, ИЛ-4, интерферон (ИФН γ) и другие [1,4,5]. Кроме того, следует указать на еще одну группу — гемопоэтические цитокины (колониестимулирующие факторы — КСФ), не относящиеся к вышеуказанным группам цитокинов[5].

Поскольку все цитокины взаимодействуют между собой, образуя единую рабочую сеть, то ослабление или усиление продукции отдельных цитокинов, особенно таких как ИЛ-1 и ИЛ-6, обладающих плеiotропными свойствами, приводит к дисбалансу цитокиновой сети[3,4].

В соответствии с преобладанием экспрессии клеточной или гуморальной формы иммунного ответа (и образования цитокинов соответствующего профиля) аутоиммунные заболевания делятся на Th1- и Th2-зависимые [1,3,4]. Примером Th1-зависимых заболеваний являются ревматоидный артрит (РА) взрослых, гранулематоз Вегенера, сахарный диабет I типа, рассеянный склероз. Примером Th2- заболеваний могут служить системная красная волчанка, полимиозит/дерматомиозит, синдром Шегрена.

При исследовании цитокиновых профилей при ЮА можно выделить два подхода. Одни коллективы авторов подходят к их оценке для выявления характерных черт патогенеза различных форм артритов, в других работах авторы пытаются определить влияние тех или иных цитокинов на определенные параметры течения заболевания, прежде всего общепринятые показатели активности. При

этом часто не проводится разграничения между отдельными вариантами ЮА, что также вносит затруднение в интегральную оценку данных.

Свойства отдельных цитокинов представлены в табл. 1

Предваряя рассмотрение конкретных вариантов ЮА, необходимо сделать некоторые замечания. Существует ряд проблем, затрудняющих интеграцию и трактовку всего многообразия данных о состоянии цитокиновой сети при хронических артритах у детей. Во-первых, это использование различных классификаций (ACR, EULAR, ILAR (классификации Durban)) диагностики. Второй и не менее существенной проблемой является разнообразие методических подходов к оценке уровней цитокинов. Для этой цели используют методы определения биологической активности цитокинов на культуре чувствительных клеток, количественное определение цитокинов в крови и синовиальной жидкости с помощью специфических антицитокиновых АТ. В значительной степени этим могут быть объяснены те противоречия, о которых мы будем говорить далее.

Состояние цитокиновой сети при системном варианте ЮА.

Исследование А.М. Prieur с соавт. продемонстрировали, что лихорадочные пики при системном ЮА связаны с повышением уровней ИЛ-6 и ИЛ-1 α , которые предшествуют подъему температуры тела [6,7]. Эти наблюдения хорошо согласуются с данными о том, что ИЛ-6 стимулирует образование ИЛ-1 α , а также с тем фактом, что сыворотка пациентов с системным ЮА ингибирует эффекты ИЛ-1. Эти данные были подтверждены в исследовании М.Рооны с соавт., которые сопоставили больных с системным и полиартикулярным ЮА [3]. В группе пациентов с системным ЮА отмечалось максимальное повышение уровня ИЛ-6, который высоко коррелировал с клинической активностью заболевания. Подобной корреляции у пациентов с полиартикулярным вариантом отмечено не было. Динамика уровней ИЛ-6 соответствовала динамике подъема и спада температуры. Точно так же вел себя и ИЛ-1 α , который повышался и снижался в соответствии с подъемом и снижением температуры тела. В то же время А.А. Шахин с соавт. указывают, что ИЛ-6 при системной форме хотя и был значимо повышен, но все же в несколько меньшей степени, чем при полиартикулярном ЮА, хотя статистически достоверной разницы между этими двумя формами выявить не удалось [9]. Указанные авторы обнаружили корреляцию уровня ИЛ-6 при полиартикулярной и системной формах заболевания с васкуляризацией мягких тканей суставов, причем более выраженной она была при полиартикулярном варианте. Существенное повышение уровня ИЛ-6 при системном ЮА обнаружили также F. De Benedetti с соавт., показавшие достоверное снижение уровня рИЛ-6 в сыворотке при системном ЮА

по сравнению с контролем (114,6 $\pm$ 37,7 нг/мл) [10]. Уровень растворимых рецепторов обратно коррелировал с уровнем самого цитокина. Комплексы рИЛ-6/ИЛ-6 определялись лишь у немногих здоровых детей, тогда как у большинства пациентов с системным ЮА они были доступны измерению, при этом уровень ИЛ-6 в составе комплексов был в двадцать раз выше, чем при определении его на культуре клеток В9. Таким образом авторы продемонстрировали, что ИЛ-6 присутствует в составе комплекса рИЛ-6/ИЛ-6 с сохранением его биологической активности, т.ч. в отношении индукции образования белков острой фазы. F. De Benedetti и P. Pignatti именно у пациентов с системной формой ЮА обнаружили максимальное повышение уровня ИЛ-6 в синовиальной жидкости (СЖ) по сравнению с олигоартикулярным ЮА и ревматоидным артритом (РА) взрослых, что указывает, по-видимому, на то, что данный цитокин принимает участие в генезе воспаления синовиальной оболочки в пораженных суставах, и возможно, хотя и не обязательно, воспаленная синовиальная оболочка является "источником" ИЛ-6 в циркуляции [11]. В то же время К. Muller с соавт. и Р. Woo с соавт. при исследовании цельноклеточной культуры крови пациентов с системным ЮА и здоровых детей не обнаружили спонтанной продукции ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО α ни в одной из этих двух групп, что объясняется, по их мнению, отсутствием спонтанной продукции лейкоцитами крови указанных цитокинов. При стимуляции липополисахаридом E.coli и фитогемагглютинином порог стимуляции не отличался у больных и здоровых детей [12,13]. Уровень ИЛ-1 α был повышен в плазме у пациентов, тогда как продукция ИЛ-1 α в культуре клеток была нормальной и не коррелировала с плазменным уровнем указанного антагониста. А-М Prieur с соавт., М.Рооны с соавт. не было обнаружено подъема ИЛ-1 β в период повышения температуры при системном ЮА, в силу чего, по их мнению, нарушение соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-1 α не играет роли при данной форме заболевания [7, 8]. Во время фебрильных эпизодов ИЛ-1 β не обнаруживался в крови и появлялся только с нормализацией температуры. Также не отмечено корреляции уровней ИЛ-1 β с уровнем СРБ при системном ЮА. Авторами было выявлено 1000-кратное превышение ИЛ-1 α над уровнем ИЛ-1 β у данной категории пациентов [8]. F. De Benedetti с соавт. отметили, что у большинства обследованных ими пациентов с системным ЮА уровень ИЛ-1 β в плазме крови не определялся; у тех же пациентов, у кого он был доступен определению, не отмечено его корреляции с показателями тяжести заболевания и проводимой терапией [9]. Однако сывороточный уровень ИЛ-1 α значимо возрастал у подобных пациентов и достоверно коррелировал с персистенцией системных проявлений, с распространенностью и тяжестью артритов и с концентрацией СРБ. Сывороточное содержание ИЛ-1 α также значимо коррелировало с концент-

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ЦИТОКНЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЮА [4,5].

Название цитокина, характеристика молекулы.	Источник	Основные функции
Фактор некроза опухоли-альфа Гомотример — состоит из 3-х одинаковых полипептидных цепей	В первую очередь, моноциты/макрофаги, также В-клетки, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, НК-клетки, дендритные и тучные клетки, фибробласты, остеобласты, гладкомышечные клетки, астроциты, глиальные клетки, нейроны, клетки пигментного эпителия сетчатки, кератиноциты, зернистые клетки яичников, клетки сперматогония и множество видов опухолевых клеток.	Типичный провоспалительный цитокин, вызывает активацию/самоиндукцию макрофагов, индуцирует образование макрофагами других цитокинов и простагландинов, стимулирует хемотаксис, моноцитов/макрофагов, их трансмиграцию в ткани и стимулирует метаболизм данных клеток. В отношении нейтрофильных лейкоцитов ФНО α вызывает первичный интегриновый ответ, повышает фагоцитарную способность, продукцию ими супероксидных радикалов и адгезию к экстрацеллюлярному матриксу; в отношении лимфоцитов ФНО α вызывает образование Т-клеточных колоний, индуцирует образование В-клетками супероксида, активирует инвазивную способность цитотоксических клеток. В отношении клеток сосудистого эндотелия отмечаются следующие эффекты: индукция экспрессии молекул межклеточной адгезии Е-селектина, ICAM и VCAM; индукция цитокинов ИЛ-1, ИЛ-3, гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), индукция синтеза оксида азота (NO), индукция простаглицлина, модуляция ангиогенеза (имеет значение в формировании паннуса), антифибринолитический/прокоагулянтный эффект; в отношении фибробластов вызывает индукцию цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6, фактора ингибции лейкемии — Leukemia Inhibitory Factor (LIF), индукцию металлопротеиназ (один из основных механизмов разрушения хряща), подавление синтеза коллагена, индукция пролиферации фибробластов. На уровне целостного организма ФНО α вызывает: индукцию лихорадки, анорексию, потерю веса, истощение, снижение артериального давления (по-видимому, в значительной степени за счет индукции образования NO эндотелием)
Фактор некроза опухоли-бета	Активированные Т-клетки	Сходны с эффектами ФНО α
Интерлейкин-1 бета — однопечечная белковая глобула, состоящая из 12 β -складок	Моноциты/макрофаги, также купферовские клетки печени, клетки Лангерганса в эпидермисе, клетки микроглии нервной системы, фибробласты, Т- и В-лимфоциты, НК-клетки, кератиноциты, клетки эндотелия, нейтрофильные лейкоциты и др.	Типичный провоспалительный цитокин, индукция циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и за счет этого образования простагландина E ₂ (PgE ₂) и индуцибельной NO-синтазы (iNOS), что приводит к образованию другого вторичного медиатора воспаления — NO; повышение экспрессии молекул адгезии (ICAM-1) на поверхности эндотелиальных и ряда других типов клеток, приводящее к образованию воспалительного инфильтрата усиление пролиферации фибробластов, повышение продукции ими коллагена и одновременно коллагеназы, металлопротеиназы и др. протеаз, стимуляция пентрации синовиальных фибробластов в хрящ в области паннуса подавление синтеза хондроцитами протеогликанов; индукция синтеза ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона; усиление фагоцитоза макрофагами, усиление представления ими АГ, продукции провоспалительных цитокинов, инициация ЦОГ2 (синтез PgE ₂), фосфолипазы A ₂ , iNOS; опосредованное усиление фагоцитоза нейтрофильными лейкоцитами, адгезии, хемотаксиса и бактерицидности; усиление пролиферации Т-лимфоцитов и продукции ими др. цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИФН γ), стимуляция выработки фактора роста сосудистого эндотелия, стимуляция неоангиогенеза, стимуляция пролиферации эндотелиальных клеток, индукция прокоагулянтной активности и экспрессии молекул адгезии, активация синтеза цитокинов, увлечение продукции гепатоцитами С3-компонента комплемента и фактора В системы комплемента, снижение аппетита, индукция медленно-волнового сна и др.
Интерлейкин-1-альфа — мембранассоциированная форма	Сходно с ИЛ-1 β	Типичный провоспалительный цитокин; мембранассоциированная форма ИЛ-1; внутриклеточный регулятор; растворимый биологически активный цитокин; биологические эффекты сходны с ИЛ-1 β .
Интерлейкин-18 — представитель суперсемейства ИЛ-1	Макрофаги, Т-клетки	Типичный провоспалительный цитокин; индуцирует образование ИФН γ в Т-клетках и НК-клетках, а также образование других Th1-цитокинов; способен усиливать экспрессию генов ИЛ-6 и iNOs, а также представителя матриксных металлопротеиназ — стромелизина в хондроцитах; индуцирует образование ФНО α , FasL (Fas-лиганда); индуцирует экспрессию молекул межклеточной адгезии — ICAM-1 на моноцитах и на LFA-1 на Т-клетках, ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина на эндотелиальных клетках; принимает участие в неоангиогенезе.
Рецепторный антагонист ИЛ-1 (ИЛ-1α)	Моноциты, лейкоциты	Блокада эффектов ИЛ-1 (способен связываться с рецепторами для ИЛ-1 без их активации)

Интерлейкин-6	Различные типы лимфоидных и нелимфоидных клеток, такие как Т-клетки, В-клетки, моноциты/макрофаги, фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные, гладкомышечные, мезангиальные клетки, и клетки ряда опухолей.	Активация пролиферации активированных В-клеток и усиление синтеза антител; способствует дифференцировке цитотоксических Т-клеток путем усиления экспрессии рецепторов для ИЛ-2; стимулирует дифференцировку макрофагов; способствует образованию тромбоцитов; стимулирует остеокласты, активируя резорбцию кости; вызывает продуцирование гепатоцитами острофазовых белков (главный активатор синтеза большинства острофазовых белков): СРБ, фибриногена, сывороточного амилоида А, альфа-1 антитрипсина и супрессию выработки альбумина; фактор дифференцировки нервных клеток; совместно с ИЛ-3 способствует образованию колоний полипотентных клеток в гемопоэзе; принимает участие в генезе коронарного синдрома
Интерлейкин-2	Т-лимфоциты — хелперы (Th1-лимфоциты)	Является одним из основных цитокинов, формирующих клеточно-опосредованный, Th1-иммунный ответ; Вызывает пролиферацию других Т-клеток с быстрой клональной экспансией.
Гамма-интерферон (ИФНγ) —иммунный интерферон (интерферон II типа) представляет собой димер, состоящий из 2-х самоассоциирующихся цепей.	CD4-Th1-клетки, CD8-цитотоксические клетки, NK-клетки, в меньшей степени — $\gamma\delta$ -Т-клетки, NKT-клетки, макрофаги, дендритные клетки, наивные CD4-клетки и В-лимфоциты.	Является одним из основных цитокинов, формирующих клеточно-опосредованный, Th1-иммунный ответ; способствует дифференциации Т-клеток в Th1-хелперы; индуцирует продукцию ИЛ-12 антиген-презентирующими клетками (АПК); усиливает экспрессию β -цепи рецептора для ИЛ-12 и др.
Интерлейкин-12 — гетеродимер, состоящий из двух ковалентно (дисульфидно) связанных гликозилированных цепей: тяжелой — 40 кД (p40) и легкой 35 кД (p35).	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, активированные В-лимфоциты. Низкие уровни продукции зарегистрированы у кератиноцитов, клеток Лангерганса, покоящихся В-лимфоцитов.	Является одним из основных цитокинов, формирующих клеточно-опосредованный, Th1-иммунный ответ; способен направлять дифференцировку Th0-лимфоцитов в сторону Th1. ИЛ-12, действуя синергично с ИФН γ ; способен направлять дифференцировку Th0-лимфоцитов в сторону Th1. ИЛ-12, действуя синергично с ИФН γ ; Усиливает продукцию NO и Т-клеточную инфильтрацию и др.
Интерлейкин-15.	Моноциты/макрофаги, эпителиальные клетки стромы костного мозга, фибробласты.	Регулирует образования цитотоксических Т-лимфоцитов; активирует моноциты; генерирует пролиферацию Т-клеток, LAK-клеток, NK-клеток; совместно с ИЛ-2 индуцирует ИФН γ и ФНО α ; активирует нейтрофилы; увеличивает пролиферацию тучных клеток; способен подавлять апоптоз Т-клеток и др.
Интерлейкин-4	Th2-лимфоциты, тучные клетки и базофилы.	Важнейший противовоспалительный цитокин, является одним из основных цитокинов, формирующих гуморальный, Th2-иммунный ответ; смещает развитие иммунного ответа с клеточного на гуморальный, подавляет Th1-ответ; способствует созреванию В-клеток и формированию гуморального иммунитета; стимулирует продукцию иммуноглобулинов и изотипическое переключение; подавляя экспрессию генов ИЛ-1, ФНО α и других провоспалительных цитокинов, увеличивает экспрессию ИЛ-1ra; стимуляцию пролиферацию фибробластов; стимулирует продукцию фибробластами экстрацеллюлярного матрикса; стимулирует экспрессию молекул адгезии и др.
Интерлейкин-10 — гомодимер, состоящий из мономеров массой 18-20кДа	Th2-лимфоциты, моноциты и эпителиальные клетки.	Важнейший противовоспалительный цитокин; является одним из основных цитокинов, формирующих гуморальный, Th2-иммунный ответ; подавляет экспрессию генов и синтез Т-клеточных цитокинов; подавляет экспрессию генов провоспалительных цитокинов макрофагов, подавляет синтез ИЛ-1, но не подавляет продукции ИЛ-1ra, подавляет синтез ФНО α , но повышает уровень ppФНО55; подавляет функцию АПК; ингибирует синтез NO, желатиназы и коллагеназы, подавляет деструкцию хряща и других соединительнотканых структур сустава и др.
Интерлейкин-7	Все иммунокомпетентные клетки, кератиноциты, эпителиальные клетки, фибробласты и гепатоциты	Выполняет функции лимфопоэтина, участвует в развитии В- и Т-клеток; предотвращает апоптоз иммуноглобулинсинтезирующих плазматических клеток, запускает продукцию иммуноглобулинов; усиливает пролиферацию синовиальных клеток; стимулирует экспрессию эндотелиальными клетками молекул адгезии и высвобождение их растворимых форм, таких как pELAM, pICAM-1, pVCAM и др.
Интерлейкин-8	Главным образом- активированные моноциты/макрофаги и эндотелиальные клетки, также лимфоциты, NK-клетки, нейтрофильные гранулоциты,, различные эпителиальные клетки, в т.ч. кератиноциты, фибробласты, клетки синовии, гепатоциты.	Представитель СХС-хемокинов- активирует хемотаксис и дегрануляцию нейтрофилов, обеспечивает направленную миграцию нейтрофилов в очаг воспаления; стимулирует ангиогенез.

рацией ИЛ-6. Авторы предполагают, что содержание ИЛ-1 α при системном ЮА в крови отражает повышение уровня ИЛ-6, а не ИЛ-1. На повышение ИЛ-1 α у пациентов с системным ЮА по сравнению со здоровым контролем указывает и К. Muller [12]. Однако при исследовании стимулированной секреции цельноклеточной культурой крови разницы между пациентами и контролем не было отмечено. Соотношение ИЛ-1 α /ИЛ-1 β было несколько выше у пациентов, но статистической достоверности не выявлено. M.Yilmaz с соавт., H.Mangge с соавт. указывают на максимальное повышение ИЛ-6 и ИЛ-1 β при системной форме ЮА по сравнению с другими вариантами ЮА [15,16]. M.Yilmaz с соавт. обнаружили высокую степень корреляции уровня ИЛ-1 β с СОЭ и СРБ при ЮА, а ИЛ-6 с СРБ. [15] S.Ozen с соавт. указывает на то, что уровни ИЛ-6 и ИЛ-1 α были максимальными именно при системной форме ЮА, при этом отмечалась корреляция уровня этих цитокинов с общей симптоматикой, продолжительностью утренней скованности, отеком и гипертермией суставов, ограничением объема движений и болями в суставах, СОЭ и СРБ. ИЛ-1 снижался по мере стихания активности процесса. В отличие от ИЛ-1, ИЛ-6 коррелировал с числом воспаленных суставов [17]. В исследовании F.De Benedetti с соавт. показана корреляция уровня ИЛ-6 с содержанием ИЛ-8 и моноцитарного хемотактантного белка (Monocyte Chemoattractant Peptide-1-MCP-1) [18].

Весьма интересные данные в отношении ИЛ-1 β при системной форме ЮА обнаружила группа исследователей под руководством V.Pascual (2005), применившая принципиально новый методический подход [19]. Эти исследователи оценивали уровень транскрипции генов суперсемейства ИЛ-1 и обнаружили, что под влиянием сыворотки пациентов с системным ЮА отмечалось выраженное повышение транскрипции генов ИЛ-1 α и ИЛ-1 β в культуре моноцитарных клеток периферической крови здоровых детей. Указанное повышение транскрипции гена ИЛ-1 β при инкубации с сывороткой больных колебалось от 4 до 40 раз, в среднем в 8,2 раза, а ИЛ-1 α в среднем в 13 раз. Также возрастала транскрипция генов рецепторов для ИЛ-1 (ИЛ-1R и ИЛ-2R). Напротив, увеличение транскрипции гена ИЛ-6 было крайне редким и отмечено только при инкубации мононуклеаров здоровых доноров с сывороткой лишь одного пациента с системным ЮА и в значительно меньшей степени, чем ИЛ-1.

Следующим шагом исследователей была попытка оценить уровень секреции ИЛ-1 β культурой мононуклеаров периферической крови здоровых детей при инкубации с сывороткой пациентов с системным ЮА. Секреция данного цитокина составила 63 ± 39 пг/мл, в то время как при инкубации указанной культуры клеток с сывороткой здоровых детей секреция ИЛ-1 β составила менее 10 пг/мл ($p=0,005$). Отмечено, что в отношении индук-

ции секреции ИЛ-1 β более эффективной были сыворотки от лихорадящих пациентов. Наконец, было показано, что мононуклеары периферической крови пациентов с системным ЮА являются более мощными продуцентами ИЛ-1 β , чем мононуклеары здоровых детей. Так, после инкубации с РМА-иономицином в течение 24 часов секреция ИЛ-1 β мононуклеарами от детей с системным ЮА составила 333 ± 204 пг/мл, а от здоровых 21 ± 4 пг/мл ($p=0,007$). В качестве последнего шага исследователи применили препарат рекомбинантных антагонистов рецепторов к ИЛ-1 (ИЛ-1 α) — анакинра (Amgen Inc.) для лечения группы из 9 детей с непрерывно рецидивирующим системным ЮА, у которых ранее неэффективными были глюкокортикоиды (ГК), метотрексат, программная пульс-терапия мега-дозами ГК и моноклональные антитела (АТ) к ФНО α . После применения анакинры у 7 детей отмечен отличный результат (ремиссия) и у 2 — значительное улучшение, но без полного купирования симптоматики. На основании всех этих данных авторы сделали вывод о том, что ключевым цитокином в развитии системной формы заболевания является ИЛ-1. Несмотря на то, что у пациентов, наблюдаемых данными авторами, сывороточный уровень ИЛ-1 β не был повышен, V.Pascual и соавт. считают, что концентрация цитокина в крови не всегда соответствует его значению в патогенезе [19]. Таким образом, снимается противоречие вышеприведенных данных различных авторов в отношении уровней ИЛ-1 при системном варианте и, соответственно, его роли в патогенезе данной формы ЮА. Более того, авторы высказывают гипотезу, что системный ЮА является отдельным заболеванием, отличным от остальных форм ЮА, со своим особым патогенезом, развитие которого возможно, связано с мутациями de novo генов суперсемейства ИЛ-1 или же с их полиморфизмом [19].

В отношении ИЛ-6 при системном ЮА, однако, большинство исследователей сходятся во мнении, что именно при этой форме имеет место его исключительно высокая продукция [20-24]. Именно с этим цитокином связывают многие, если не большинство, клинических проявлений данной формы заболевания. Кроме указанной выше связи подъемов уровня ИЛ-6 с лихорадкой, имеются свидетельства о его роли в генезе анемии и нарушения роста, нередко отмечающихся у детей с данной формой ЮА. Было обнаружено, что в отличие от анемии хронического воспаления при РА взрослых, при системном ЮА образование эритропоэтинов и рост эритроидных колоний нормальные, но нарушен транспорт железа кровью и усвоение железа в эритропоэзе, что прямо коррелирует с выраженностью анемии. Более того, железодефицитный эритропоэз, по-видимому, является самой важной причиной анемии у детей с данной болезнью. Разница между двумя заболеваниями, скорее всего, связана с активацией различных цитокинов.

Мнение о том, что ИЛ-6 ответственен за проявление анемии хронического заболевания, ассоциированной с системным ЮА, основывается на следующих предпосылках: 1) ИЛ-6 не подавляет, но еще более стимулирует продукцию эритропоэтина и пролиферацию предшественников эритропоэза; 2) ИЛ-6 усиливает экспрессию ферритина и захват железа из сыворотки гепатоцитами, что приводит к ретикулоэндотелиальному блоку железа и возможному снижению его абсорбции (следует заметить, что повышение ферритина характерно для системной формы ЮА и используется для оценки активности процесса); 3) мышцы с нарушением регуляции экспрессии ИЛ-6 развивают микроцитарную анемию и 4) кратковременное назначение препаратов ИЛ-6 человеку вызывает значимое снижение сывороточного железа и возрастание уровня ферритина [20]. Более того, некоторые пациенты с системным ЮА и длительно сохраняющейся микроцитарной анемией отвечают на внутривенное, но не оральное введение препаратов железа, что свидетельствует о наличии мальабсорбции железа и об обратном взаимоотношении между накоплением ферритина в клетках эпителия тонкого кишечника и абсорбцией железа. Показано, что одним из наиболее вероятных механизмов, путём которого повышение уровня ИЛ-6 в крови вызывает анемию, является стимуляция им продукции одного из острофазовых белков, вырабатываемых гепатоцитами — гепсидина. Гепсидин обладает двумя свойствами — препятствует высвобождению железа из макрофагов и снижает его всасывание [26, 27]. Механизм развития анемии при системной форме ЮА принципиально отличается от механизма формирования анемии при РА взрослых. У взрослых пациентов с РА ведущую роль в генезе данного синдрома играют ФНО и ИЛ-1, которые подавляют рост эритроидного ростка и нарушают продукцию эритропоэтина [25].

На роль ИЛ-6 в нарушении процессов роста у детей с системным ЮА указывают следующие факты: трансгенные линейные мыши (NSE/hIL-6) с высоким уровнем циркулирующего ИЛ-6, начиная с раннего периода жизни имеют фенотип с укороченной длиной тела. Как и у детей с системным ЮА, указанный фенотип ассоциируется с нормальной продукцией гипофизом гормона роста, но выраженным снижением уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (Insulin-like Growth Factor-1-IGF-1), а также IGF-связывающего протеина-3 (IGFBP-3). Назначение ИЛ-6 нормальным мышам вызывает снижение уровня IGF-1. У пациентов с системным ЮА уровень IGF-1 и IGFBP-3 в плазме обратно коррелирует с сывороточным уровнем ИЛ-6, но не с ИЛ-1 α , ФНО α и СРБ [20, 22, 23]. Поскольку IGF-1 опосредует эффекты гормона роста в ряде периферических органов, включая мышцы и кости, и таким образом, играет одну из центральных ролей в постнатальном росте, эти

результаты наводят на мысль о том, что хроническое повышение уровня ИЛ-6 вызывает дефект роста у пациентов с системным ЮА путем снижения уровня IGF-1 *in vivo*. Более того, эти факты объясняют недавние наблюдения о том, что у пациентов с ЮА в процессе лечения гормоном роста уровень СРБ обратно коррелировал со скоростью роста и уровнем IGF-1. Кроме того, указывается на еще один возможный механизм влияния ИЛ-6 на нарушение роста — замедление формирования вторичных точек окостенения, что наблюдается у трансгенных мышей с высоким содержанием ИЛ-6 [20,24].

Кроме этого, активируя остеокласты и усиливая таким образом резорбцию кости, ИЛ-6 вызывает генерализованный остеопороз, нередко встречающийся у пациентов с системным ЮА. Поскольку ИЛ-6 является индуктором синтеза сывороточного предшественника амилоида А (SAA), важная роль отводится ИЛ-6 в генезе вторичного амилоидоза, наиболее грозного осложнения, характерного именно для данной формы заболевания и в ряде случаев являющегося причиной гибели пациентов [20,24].

Одним из самых весомых аргументов в пользу «ключевой» роли ИЛ-6 в развитии системной формы ЮА послужили результаты применения моноклональных АТ к рецептору ИЛ-6 у пациентов с системным ЮА как в японской популяции [27], так и у кавказоидов [28]. В этих исследованиях, включавших 11 (Sh. Yokota) и 18 (P. Woo) детей с тяжелой, резистентной к терапии, системной формой ЮА; препарат применялся в дозах 2, 4 и 8 мг/кг на введение. Лечение анти-рИЛ-6 данным препаратом давало быстрый и выраженный эффект, наблюдавшийся уже через 48 часов после введения препарата. В работе P.Woo 30% улучшение было отмечено уже через 1 неделю после начала лечения у 11 из 18 пациентов. Наиболее значимо редуцировалась системная симптоматика, в то же время отмечено значительное улучшение и в суставном статусе. Повысился уровень гемоглобина. Наряду с клиническим улучшением отмечено быстрое и выраженное снижение СОЭ и СРБ [28].

Данные в отношении системы ФНО при обсуждаемом варианте ЮА противоречивы. Одни авторы не обнаруживают существенного повышения уровней ФНО α , ФНО β , растворимых рецепторов к ФНО 55 (ppФНО55) и ppФНО75 при системном ЮА по сравнению с другими формами заболевания и РА взрослых, при котором именно данному медиатору отводится исключительная роль [12]. Другие исследователи отводят ФНО одну из важнейших ролей в патогенезе системного ЮА и указывают на весьма существенное повышение уровня этого цитокина у данной категории пациентов. Так, M.Roony с соавт. обнаружили соответствие динамики уровней ФНО α колебаниям температуры тела, аналогично тому, что ранее было отмечено для ИЛ-6 [29]. A.A.Shahin с соавт. указывают, что имен-

но пациенты с системным ЮА имели наибольший уровень ФНО α по сравнению с полиартикулярной формой [9]. В то же время М. Yilmaz с соавт. не обнаружили разницы в уровнях ФНО α у пациентов с системной формой ЮА и группой здорового контроля [15]. К.Л. Madson с соавт., L.S.Ou с соавт. не отметили разницы в сывороточном уровне ФНО α (хотя и повышенном по сравнению со здоровыми детьми) между всеми тремя группами ЮА (системной, поли- и олигоартикулярной) [30, 31]. По данным указанных авторов, концентрация ФНО α в крови зависит в большей степени от активности, чем от формы заболевания. М. Gattorno с соавт. не обнаружили связи уровня ФНО α с активностью при всех трех формах заболевания; по мнению этих авторов, с активностью гораздо более значимо коррелировал уровень ррФНО55 и ррФНО75 [32]. В работе К. Muller также отмечено усиление секреции ррФНО55 и ррФНО75 культурой клеток периферической крови пациентов с системной формой ЮА, при этом уровень ррФНО75 коррелировал с общей оценкой активности заболевания врачом. Корреляции с СОЭ, СРБ и суставным счетом отмечено не было. Соотношение ррФНО55/ФНО α было повышено у пациентов, ррФНО75/ФНО α не отличалось от контроля [12]. На повышение уровней ФНО α , ррФНО55 и ррФНО75 в крови при системном ЮА указывает F. De Benedetty с соавт. При этом была обнаружена связь уровней ррФНО55 и ррФНО75, но не ФНО α , с персистенцией и тяжестью лихорадки, что коррелировало с удлинением парциального тромбопластинового времени и снижением активности протромбина [33]. На максимальное повышение уровней ррФНО55 и ррФНО75 при системной форме ЮА по сравнению со всеми другими субтипами указывают Muzaffer M.A. с соавт. [34]. При этом, вне зависимости от субтипа ЮА, чаще обнаруживались ррФНО75, чем ррФНО55, отмечалась достоверная отрицательная корреляция ррФНО75 с концентрацией гемоглобина, что было характерно для всех субтипов. На корреляцию циркулирующих уровней ррФНО75 с уровнями растворимых молекул адгезии — растворимым Е-селектином (рЕ-селектином) и рICAM-1 при системном ЮА указали F. De Benedetti с соавт. [35]. Повышение уровней растворимых молекул адгезии отмечено только для системной, но не полиартикулярной формы ЮА. При этом повышения рР-селектина, в отличие от двух вышеуказанных молекул, не отмечалось. Не было корреляции содержания растворимых молекул адгезии в крови с уровнями ИЛ-1 β и ИЛ-6. В связи с этим авторы делают вывод, что при системном ЮА активация эндотелия осуществляется системой ФНО, что и обуславливает повышение в циркуляции растворимых молекул адгезии. А.М. Prieur с соавт. хотя и выявляли значимые уровни ФНО α в крови, не отметили связи концентрации этого цитокина с эпизодами лихорадки [6]. L. Lepore с соавт. наблюдали лишь

небольшое повышение ФНО α как при системном, так и при полиартикулярном ЮА [36]. V. Pascual с соавт. ставят под сомнение значение ФНО α в патогенезе системного ЮА, указывая на значительное число неудач при лечении моноклональными АТ к этому цитокину, и видят в этом коренное отличие данного варианта заболевания от РА взрослых [19]. Сходной точки зрения придерживается и F. De Benedetti, указывающий в последних работах, что ФНО едва ли играет при системной форме ЮА такую же значимую роль, как при полиартикулярном варианте заболевания или же РА взрослых. В силу этого он делает вывод о малоперспективности использования анти-ФНО — терапии у данной категории больных [21]. Н. Mangge с соавт. выявили максимальное повышение ррФНО55 в сыворотке у пациентов с системным ЮА, в то время как ФНО α у данной группы пациентов хотя и был повышен, но в меньшей степени, чем при полиартикулярном варианте [16]. Существует точка зрения, что со значительным повышением уровня ФНО α связано такое тяжелое осложнение системного ЮА, как синдром активации макрофагов (MAS), что доказывается в том числе успешным использованием моноклональных антител к ФНО α в лечении данного состояния, а также достоверным повышением уровней ррФНО55 и ррФНО75 в крови пациентов с MAS [37]. Однако описание развития MAS как осложнения анти-ФНО — терапии при использовании препарата растворимых рецепторов к ФНО — этанерцепта поколебало эту гипотезу [21].

В отношении системы хемокинов, в первую очередь ИЛ-8, при системном ЮА имеется ряд работ. S. Ozen с соавт. не обнаружили корреляции сывороточного уровня ИЛ-8 с какими-либо параметрами активности заболевания во всех трех подгруппах ЮА, а А.М. Priere с соавт. указывают на отсутствие связи между содержанием ИЛ-8 в крови с эпизодами лихорадки [6, 17]. Н. Mangge с соавт. не выявили повышения в сыворотке уровня данного цитокина как при системном, так и при поли- и олигоартикулярном ЮА [14]. В то же время F. De Benedetty с соавт. обнаружили в сыворотках у пациентов с системной формой ЮА в активной стадии заболевания максимальное повышение ИЛ-8 и MCP-1 по сравнению с контролем, а также с пациентами с поли- и олигоартикулярными вариантами. Высокое содержание двух указанных хемокинов сочеталось с наличием активных системных проявлений [38].

В отношении ИЛ-7 имеются единичные работы. F. De Benedetty с соавт. обнаружили значимое повышение плазменного уровня данного цитокина у пациентов с системным ЮА как по сравнению с поли- и олигоартикулярными вариантами, так и со взрослыми пациентами с различными ревматическими заболеваниями. При этом уровень ИЛ-7 был значимо выше у больных ЮА с персистировавшими системными проявлениями по сравнению с теми, у кого системные проявления нивелировались [39].

С учетом оценки роли Th1- и Th2-линий дифференцировки Т-хелперов представляют значительный интерес данные об уровнях ИЛ-2 и ррИЛ-2, ИФН γ и ИЛ-4 при различных вариантах ЮА. В исследованиях Н. Mangge уровень ррИЛ-2 не зависел от формы заболевания, но хорошо коррелировал с активностью при любом варианте ЮА [16, 40]. Максимальное повышение содержания в крови ррИЛ-2 при системном ЮА отметили К. L. Madson с соавт., Е. D. Silverman с соавт., тогда как уровень самого ИЛ-2 был выше при поли- и олигоарткулярных вариантах [30, 41]. L. Lerone с соавт. также не выявили повышения уровней ИЛ-2 и ИФН γ в крови при системном ЮА. Эта же группа авторов указала на ИФН β как на противовоспалительный цитокин при ЮА, в т.ч. системном [36]. Снижение содержания Th2 — лимфоцитов при всех 3 субтипах ЮА и соответственно продукции ИЛ-4 культурой моноцитов крови больных выявили J. L. Huang с соавт., в то же время они не обнаружили разницы в продукции ИЛ-2, ИЛ-5 и ИФН γ у пациентов по сравнению с контролем. На основании своих исследований авторы высказывают мысль о том, что снижение продукции ИЛ-4 при сохранении на прежнем уровне ИЛ-2 и ИФН γ является одним из механизмов патогенеза ЮА. К сожалению, указанная группа авторов не провела раздельного анализа этих цитокинов среди субтипов ЮА [42]. На существенно более редкое обнаружение ИФН γ в крови, синовиальной ткани и жидкости пациентов с системным вариантом ЮА по сравнению с другими вариантами указывает большинство исследователей.

Анализируя дифференцировку Th1/Th2, следует упомянуть и об исследованиях экспрессии ИЛ-12. На повышение уровня данного цитокина при системном ЮА указывают М. Yilmaz с соавт., что также может служить указанием на преобладание Th1-линии дифференцировки. Интересно, что уровень данного цитокина коррелировал в указанном исследовании с количеством пораженных суставов и снижался в период ремиссии [15]. В то же время S. Raziuddin с соавт., исследуя цитокиновые паттерны у пациентов с системным ЮА, обнаружили существенное возрастание смешанного Th1/Th2 — цитокинового ответа. Работая с культурой мононуклеарных клеток периферической крови, указанные авторы установили, что данные клетки при стимуляции форбол-миристоатоматом, представляя различные антигены и усиления воздействия моноклональных АТ к CD3 и CD28 становятся мощными продуцентами ИЛ-4 и ИЛ-10 при дефиците секреции ИЛ-2 и ИФН γ . Усиление секреции ИЛ-10 подавлялось вводимыми в культуру рекомбинантными Th1 цитокинами — ИЛ-2, ИЛ-12 и ИФН γ . Отмечено, что усиленная секреция ИЛ-10 подавляла выработку ИЛ-1 α и ФНО α , оказывая слабое влияние на секрецию ИЛ-6 [44]. Эти данные выглядят несколько неожиданными, поскольку

господствуют представления о том, что выработка противовоспалительных цитокинов при системном ЮА глубоко подавлена. Однако сами авторы считают, что их данные подтверждают гипотезу о нарушении баланса про- и противовоспалительных цитокинов как ключевом механизме патогенеза ЮА. Более того, отсутствие подавляющего влияния ИЛ-10 на ИЛ-6 при подавлении ИЛ-1 α и ФНО α является еще одним фактом, работающим «на концепцию центральной роли ИЛ-6» при системном ЮА. Существенное снижение секреции ИЛ-10 стимулированной цельноклеточной культурой мононуклеаров пациентов с системным ЮА обнаружил К. Muller с соавт [12].

В качестве еще одного кандидата на роль ключевого цитокина в развитии системной формы ЮА, как и синдрома Стилла взрослых, выступает ИЛ-18, сывороточный уровень которого значительно повышен при этих заболеваниях, при этом установлено, что источником его продукции при системном ЮА являются почти исключительно клетки костного мозга [40, 41].

Имеется работа, указывающая на повышение уровня ИЛ-15 в крови при системном ЮА по сравнению с контролем ($1,37 \pm 0,98$ пг/мл против $0,96 \pm 0,41$ пг/мл, $p < 0,05$) и у детей с другими вариантами заболевания. На фоне улучшения состояния при адекватном лечении уровень ИЛ-15 снижался. Содержание сывороточного ИЛ-15 коррелировало с количеством лейкоцитов и СРБ, но не коррелировало с СОЭ. Кроме того, пациенты с высоким содержанием ИЛ-15 в крови имели более высокий уровень экспрессии в периферической крови CD4(+)CD45RO(+)Т-клеток по сравнению с теми, кто имел низкий уровень ИЛ-15 (ниже среднего). Постулируется, что ИЛ-15 может служить маркером оценки тяжести ЮА [47].

Полиартикулярный вариант ЮА

Полиартикулярный вариант ЮА подразделяется на серопозитивный и серонегативный по ревматоидному фактору (РФ). Мы не будем уделять внимание серопозитивному варианту, поскольку он, практически идентичен РА взрослых, дебютировавшему в детском возрасте, и все, что относится к цитокиновой регуляции при РА взрослых, справедливо и для этого варианта. Дальнейшее обсуждение будет относиться к серонегативному полиартикулярному ЮА.

А. А. Grom с соавт. указывают на повышение уровней ррФНО55 и ррФНО75. Есть данные, указывающие на повышение уровней ФНО α и ФНО β , а также усиление экспрессии рецепторов для ФНО в синовиальной ткани больных [48]. Н. Mangge с соавт. обнаружили максимальное повышение ФНО α в сыворотке именно у пациентов с полиартикулярным ЮА среди всех 3-х форм заболевания, при том что уровень ррФНО55 у данной группы больных хотя и был повышен, но в существенно меньшей степени, чем при системном ЮА, и при-

близался к уровню, имевшемуся у пациентов с олигоартритом. В период пика активности заболевания отмечалась достоверная, хотя и непостоянная (зависела от активности заболевания), положительная корреляция уровня ррФНО55 в сыворотке с показателями СРБ и СОЭ и отрицательная корреляция с уровнями гемоглобина и сывороточного железа. Корреляции сывороточных уровней ФНОα и общепринятых лабораторных параметров активности (СОЭ, СРБ) на всём протяжении заболевания не отмечено. Было указано на предиктивное значение ррФНО55, повышение уровня которых в крови могло предшествовать наступлению обострения у пациентов с системной и полиартикулярной формами заболевания [16, 40]. А.А. Shahin с соавт. обнаружили повышение уровня ФНОα в сыворотке у пациентов с полиартикулярным ЮА, но достоверно в меньшей степени, чем при системной форме [9]. N. Kutukculer с соавт. отметили повышение ФНОα в плазме у пациентов с полиартикулярным ЮА, а также исключительно высокое содержание этого цитокина в СЖ у пациентов со всеми тремя вариантами ЮА [49]. M. Rooney с соавт. отметили лишь тенденцию к повышению сывороточного уровня ФНОα при ювенильном полиартрите по сравнению с пациентами с олигоартикулярным ЮА и ювенильным анкилозирующим спондилоартритом (ЮАС). Уровень ррФНО75 значительно (в 2 раза) превышал уровень ррФНО55 у данной категории пациентов как в сыворотке, так и в синовиальной жидкости. Эти же авторы выявили максимальное повышение ФНОα у пациентов с полиартикулярным ЮА по сравнению с олигоартикулярным ЮА и ЮАС [29]. М.А. Muzaffer с соавт., хотя и обнаружили повышение ррФНО55 и ррФНО75 в крови при полиартикулярном ЮА, но достоверно меньше, чем при системном. Серопозитивные пациенты имели несколько более высокий сывороточный уровень указанных показателей, чем серонегативные [34].

Результаты в отношении циркулирующего ИЛ-1β противоречивы: в одних исследованиях сообщается о более высоких уровнях этого цитокина при полиартикулярном [8, 14], в других — при системном ЮА [16]. Только в одном исследовании изучена и обнаружена корреляция уровня ИЛ-1β с СРБ и в меньшей степени — с активностью заболевания. Сообщалось об определяемых уровнях ИЛ-1β и ИЛ-1α в СЖ у пациентов с полиартикулярным ЮА.

Повышение уровня ИЛ-6 при полиартикулярном ЮА, которое коррелировало с тяжестью суставного поражения, СОЭ и СРБ было обнаружено F. De Benedetty с соавт. [50]. M. Gattorno с соавт. L. Lepore с соавт. констатируют повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке и СЖ у пациентов данной группы, причем сывороточный уровень цитокина был близок к системному ЮА и коррелировал во всех группах с индексом Ричи и большинством лабораторных показателей воспаления [32, 36].

На достоверную корреляцию индекса клинической активности заболевания, а также СОЭ и СРБ с уровнями ИЛ-1α и ИЛ-6 при полиартикулярном варианте ЮА указывает S. Ozen с соавт. Число пораженных суставов коррелировало с содержанием ИЛ-6 и СРБ. Количество лейкоцитов коррелировало с уровнем ИЛ-6 и СРБ. Концентрация гемоглобина имела обратную корреляцию с содержанием ИЛ-1α и ИЛ-6 [17]. На сильную корреляцию ИЛ-1α с СОЭ и СРБ, ИЛ-6 с СРБ указывает и другая группа авторов [15]. На максимальное повышение уровня ИЛ-1α в крови при полиартикулярном ЮА обращает внимание М.А. Muzaffer с соавт., при этом уровень ИЛ-1α коррелировал с числом активных суставов [34]. По данным L. S. Ou с соавт., ИЛ-6 сыворотки, количество лейкоцитов и тромбоцитов, СОЭ и СРБ значительно возрастали в активной фазе заболевания, тогда как гемоглобин достоверно снижался [31]. Данная группа авторов прямо указывает на снижение ИЛ-6 в период ремиссии. Данный цитокин рассматривается как наиболее адекватный маркер активности заболевания. Эти данные подтверждаются в работах K. L. Madson с соавт., N. Kutukculer с соавт. [30, 49]. В исследовании N. Kutukculer с соавт. при поли- и олигоартикулярных вариантах ЮА отмечена корреляция СОЭ с уровнем ИЛ-6 в плазме, а СРБ сыворотки с уровнями ИЛ-6 и ФНОα. В СЖ уровни ИЛ-1α, ИЛ-6 и ФНОα были значительно повышенными как при поли-, так и при олигоартикулярном вариантах заболевания [49]. Количество пораженных суставов в исследовании M. Yilmaz коррелировало с содержанием ИЛ-12, что в какой-то степени подтверждает то, что данная форма относится к Th1-типу заболеваний. В период ремиссии отмечалось снижение уровня этого цитокина, также существенно снижался уровень ИЛ-1α, но не ИЛ-6 и ИЛ-8. Корреляции повышенного уровня ИЛ-8 при полиартикулярном ЮА ни с каким показателем активности не получено [15]. В то же время в работе F. De Benedetty с соавт. уровень ИЛ-8 и МСР-1 был достоверно выше у пациентов с системным ЮА, по сравнению как с контролем, так и с поли- и олигоартикулярными вариантами. Не было отличий в уровнях этих хемокинов в СЖ среди пациентов всех трех групп ЮА и у взрослых больных РА. У пациентов с различными субтипами ЮА количество лейкоцитов в СЖ коррелировало с содержанием в ней ИЛ-8, но не с уровнем МСР-1. Более того, уровни ИЛ-8 и МСР-1 в СЖ коррелировали с концентрацией ИЛ-1β там же, но не с уровнем ФНОα. При сравнении взрослых больных РА с больными ЮА детьми у первых уровень МСР-1 был выше по сравнению со всеми тремя вариантами ЮА, в то время как различий уровней ИЛ-8 не обнаружено [18]. Эти данные представляют, по нашему мнению, значительный интерес, выделяя ИЛ-8 как один из основных факторов, определяющих привлечение нейтрофилов в участ-

ток воспаления и, следовательно, степень выраженности местного воспаления, в данном случае – в синовиальной оболочке.

Изучение содержания цитокинов в СЖ методом иммуноферментного анализа у пациентов с полиартикулярным ЮА, а также ювенильным олигоартритом, ассоциированным с энтезитом, и РА взрослых установило, что средние концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-12p40 были выше у пациентов с полиартикулярным ЮА по сравнению со РА взрослых, но сопоставима с концентрацией, отмечавшейся при ЮА с энтезитами. Содержание ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-8 было сопоставимо с их уровнями при РА взрослых, в то же время концентрация ИЛ-8 в СЖ у больных с полиартикулярным ЮА была выше, чем при энтезит-ассоциированном ЮА. [51]

Было выявлено повышение уровня ИЛ-2 и ррИЛ-2 в сыворотке при полиартикулярном варианте ЮА, в отличие от системного, для которого отмечено повышение главным образом ррИЛ-2 [30]. На повышение сывороточного содержания ррИЛ-2 при полиартрите указывают также Н. Mangge с соавт. [16, 40]. Интересные данные получены группой отечественных авторов (Е.Ю.Просви́ров и соавт.). На большом материале (84 пациента) было продемонстрировано, что при полиартрикулярном ЮА идет активация как клеточного, так и гуморального иммунитета, соответственно, в сыворотке у пациентов были повышены уровни как ИЛ-2, ИФН γ , ИЛ-8, так и ИЛ-4 [52]. N.Kutukculer с соавт. не отметили ни при поли-, ни при олигоартрикулярной форме заболевания повышения уровня в плазме ИЛ-2 и ИЛ-4 по сравнению с контролем. В СЖ указанных групп пациентов данные цитокины вообще не определялись [49].

N.Saxena с соавт. (2005) отмечает, что ни у одного пациента с полиартикулярным ЮА в синовиальной жидкости ИЛ-2 и ИЛ-4 не определялся, а ИФН γ в СЖ выявляется существенно реже, чем при олигоартрите с энтезитами. [51].

Олигоартрикулярный вариант ЮА

При рассмотрении данного варианта ЮА следует указать на очевидную неоднородность этой группы пациентов. Так, среди больных можно выделить более или менее обособленную подгруппу с дебютом заболевания в раннем возрасте (до 5 лет), с преобладанием пациенток женского пола, позитивностью по АНФ и высоким риском поражения глаз. Также в эту категорию пациентов попадают дети, у которых заболевание, дебютировав по олигоартрикулярному типу, в последующем формирует клиническую картину одного из вариантов серонегативных спондилоартритов с характерными для этой группы клиническими особенностями. У части пациентов с данной формой ЮА после длительного течения заболевания в последующем может сформироваться типичный симметричный полиартикулярный суставной процесс, характерный для РА взрослых или ЮРА. Все это затрудняет

оценку и интерпретацию данных в отношении цитокиновой регуляции у пациентов с олигоартрикулярным вариантом ЮА.

В силу того, что олигоартрикулярный ЮА представляет собой достаточно ограниченный воспалительный процесс с развитием воспаления в небольшом числе суставов (не более 4-х), не явилось неожиданностью то, что сывороточные уровни провоспалительных цитокинов при нем ниже, чем при системном и полиартикулярном ЮА. Сообщалось о повышении по сравнению с контролем уровней ИЛ-6, ФНО α , ррФНО55 и ррФНО75 и их корреляции с рядом параметров активности заболевания [20]. Так, на повышение уровней ррФНО75 по сравнению со здоровыми субъектами у пациентов с олигоартрикулярным вариантом указывают М.А. Muzaffer с соавт., хотя оно и было наименьшим по сравнению с остальными вариантами ЮА. Повышения уровня ррФНО55 при данном субтипе, в отличие от остальных, не отмечено. [34]

А.А. Grom с соавт. при изучении экспрессии ФНО α и ФНО β в синовиальной оболочке воспаленных суставов отметили, что при олигоартрите с ранним началом их уровни были ниже, чем при ЮАС [48]. Совершенно иные результаты получили М. Roony с соавт, исследовавшие ФНО α в СЖ при сравнении аналогичных групп: было обнаружено максимальное повышение ФНО α при полиартрикулярном варианте ЮА, промежуточное при олигоартрикулярном и наименьшее при ЮАС. При этом концентрация данного цитокина никак не зависела от клинически определяемой местной активности синовита. Соотношение ФНО α /ррФНО55+75 в СЖ и сыворотке было максимальным при полиартрите, средним при олиго- и минимальным, достоверно отличающимся от остальных двух групп, при ЮАС. Именно этому соотношению цитокина и его антагонистов авторы придают особое значение, считая, что, чем оно выше, тем выше вероятность развития деструктивного артрита [29]. На роль ФНО α в генерации программируемой клеточной гибели при олигоартрикулярном ЮА, аналогично системному варианту, указывают P.Pignatly с соавт.[53]. По данным L.Lepore с соавт. в сыворотке пациентов с олигоартрикулярным ЮА определялось лишь небольшое повышение уровня ФНО α по сравнению с контролем, но не выявлено корреляции между его концентрацией и клиническими и лабораторными параметрами воспаления. В то же время уровень ФНО α в СЖ пациентов с олигоартритом имел тенденцию к повышению, но в меньшей степени, чем ИЛ-6, а ИЛ-2 и ИФН γ в СЖ не определялись или имели как и в сыворотке очень низкую концентрацию, также [36].

S.Ozen с соавт. отметили, что повышение в сыворотке ИЛ-6 и ИЛ-8 при олигоартрикулярном ЮА хотя и отмечалось, было существенно ниже, чем при полиартрикулярном варианте. Индекс клинической активности у пациентов с олигоартритом

коррелировал с сывороточным уровнем ИЛ-1 α , но не с ИЛ-6 [17]. P.Pisсо с соавт. выявил у девочек препубертатного возраста с АНФ-позитивным олигоартритом гиперпролактинемия при корреляции уровня пролактина с уровнем ИЛ-6. Однако содержание пролактина лучше коррелировало с продолжительностью заболевания, его хронизацией, чем с уровнем ИЛ-6 и АНФ-позитивностью [54]. Что касается СЖ, именно наличие ИЛ-1 α , по данным F. De Benedetti с соавт., было отличительным признаком АНФ-позитивного олигоартрикулярного ЮА по сравнению с пациентами с системным ЮА и взрослыми с РА, в то время как ИЛ-6 был у них ниже, чем при системном ЮА, и сопоставим со взрослыми больными РА. Уровень ИЛ-11 у детей с олигоартрикулярным и системным ЮА был ниже, чем у взрослых с РА, а содержание ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , ФНО α , ррФНО55 и LIF в СЖ были одинаковыми во всех 3-х группах исследованных пациентов [11]. В то же время N. Kutukcler с соавт. указывают на значительное повышение уровней ИЛ-1 α , ИЛ-6 и ФНО α в СЖ пациентов с олигоартритом, равное таковому у детей с полиартритом [49].

Интересно, что в исследовании N.Saxena с соавт. в группе пациентов с олигоартритом с энтезитами (часто — дебют серонегативных спондилоартритов в детском возрасте) концентрация ИЛ-6 и ИФН γ в СЖ была максимальной в сравнении с полиартрикулярным ЮА и РА взрослых, а ИФН γ в СЖ определялся у них чаще, чем при полиартрите. Концентрация ИЛ-1 β , ФНО α и ИЛ12p40 практически не отличалась от пациентов с полиартритом, однако для ИЛ-1 β при ЮА (поли- и олиго- с энтезитами) превышала таковую при РА взрослых [51].

K.L. Madson с соавт. обнаружили повышение сывороточного уровня ИЛ-2, а также ИЛ-1 α и ИЛ-6 у пациентов с олигоартрикулярным и полиартрикулярными вариантами, а ррИЛ-2 у пациентов с системным началом ЮА по сравнению с контролем. Не было статистически достоверной разницы между группами по уровням ФНО α и ИЛ-1 β . В СЖ выявлялось повышение уровней ИЛ-1 β , ррИЛ-2 и ИЛ-6. Однако корреляция содержания в сыворотке и в СЖ была отмечена только для ИЛ-1 α [30]. В исследовании L. Lerore у пациентов с олигоартритом сывороточные уровни ИЛ-2 и ИФН γ были ниже пределов чувствительности метода [36]. N.Saxena с соавт. не обнаружили ИЛ-2 и ИЛ-4 в СЖ ни у одного из пациентов с олигоартрикулярным ЮА, ассоциированным с энтезитами [51]. L.S. Ou с соавт. не выявили повышения уровня ИЛ-1 в крови ни при одном из вариантов ЮА [31]. Интересные данные приводят H.Mangge с соавт., выявившие повышение ррИЛ-2, ФНО α и ррФНО55 в сыворотке у пациентов с олигоартритом, хотя и в меньшей степени, чем при системном и полиартрикулярном вариантах. При этом отмечены различия в уровнях цитокинов при олигоартрите I типа (девочки с ранним началом заболевания, АНФ+, с высоким рис-

ком поражения глаз) и II типа (преимущественно мальчики с началом в возрасте старше 10 лет, HLA B27-позитивные). Для I типа отмечено повышение сывороточных уровней СРБ, ФНО α , ррФНО55, ИЛ-1 β и ррИЛ-2, при том что уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке не отличались от контрольной группы. У пациентов с олигоартритом II типа в сыворотке имелось нормальное содержание СРБ, ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-8, но были повышены ррФНО55 и ррИЛ-2, хотя и в меньшей степени, чем при I типе олигоартрита [16]. E.D. Silverman с соавт. указывают, что пациенты с олигоартрикулярным и HLAB27-ассоциированным ЮА имели самые низкие значения (1167 и 1045 Ед/мл, соответственно) концентрации ррИЛ-2 в крови. В период ремиссии эти показатели достоверно снижались [41]. В работе H.Mangge с соавт. повышение сывороточных уровней ррФНО55 и ррИЛ-2 отмечалось при всех вариантах ЮА (хотя и в разной степени) и коррелировало с показателями активности заболевания. Авторы считают, что эти два показателя (ррФНО55 и ррИЛ-2) являются более чувствительными, чем другие общепринятые лабораторные тесты оценки активности воспалительного процесса и предлагают широко использовать их в клинической практике [16].

Группа отечественных авторов отметила, что при АНФ-позитивном олигоартрикулярном ЮА преобладает Th-1 —ответ, в отличие от хламидийного олигоартрикулярного артрита, характеризующегося Th-2 активацией [52]. M.Yilmaz с соавт. указали на повышение уровня ИЛ-12 по сравнению с контролем у пациентов с олигоартрикулярным ЮА (но в значительно меньшей степени, чем при полиартрите), в период ремиссии имевшего тенденцию к значительному снижению [15]. M. Gattorno с соавт. выявили отрицательную корреляцию уровня общего ИЛ-12 в крови с продолжительностью активного процесса у пациентов с олигоартрикулярным вариантом ЮА. Авторы установили, что большинство клонов Т-лимфоцитов, полученных из активированных лимфоцитов СЖ пациентов с олигоартритом, по характеру паттерна секретируемых цитокинов (преобладание экспрессии ИФН γ над ИЛ-4) относились к Th1, несколько реже к Th0-типам [55]. Все эти данные отчетливо указывают на преобладание Th-1 ответа при олигоартрикулярном ЮА. В то же время K.J.Murray с соавт. при исследовании цитокинового профиля в синовиальной ткани и СЖ с помощью определения мРНК соответствующих специфичностей у пациентов с различными формами ЮА и ЮСА и их отличия от взрослых пациентов с РА, установили, что мРНК ИЛ-4 в синовиальном компартменте выявлялась значительно чаще именно у пациентов с олигоартрикулярным вариантом заболевания, независимо от того, были ли это пациенты с ЮА или ЮАС, и существенно отличался от уровня у больных с полиартрикулярным ЮА или РА взрослых (58% проб

пациентов с олигоартритом по сравнению с 14% и 29% пациентов с полиртикулярным ЮА и РА соответственно). Подобным образом, мРНК ИЛ-4 чаще выявлялась у детей с персистирующим олигоартритом, по сравнению с теми, у кого сформировался полиартрит (68% против 30% соответственно, $p < 0,01$). Сочетанное наличие мРНК ИЛ-4 и ИЛ-10 выявлялось более часто при неэрозивном поражении по сравнению с эрозивным (38% против 15%; $p < 0,05$). мРНК ИЛ-2 и ФНО β обнаруживалась во всех группах. На основании своих данных авторы пришли к выводу, что ИЛ-4, особенно в сочетании с ИЛ-10, играет противовоспалительную или ограничивающую распространение артрита роль. При определении мРНК в Т-лимфоцитах, полученных из СЖ пациентов с олигоартрикулярным ЮА, только половина клонов экспрессировала гены ИЛ-6 и ИЛ-8, и все клоны экспрессировали ГМ-КСФ, ФНО α , ИЛ-10 и ТФР-1 β [43].

Интересные данные относительно ИЛ-4 приводят D.K. McCurdy с соавт. [56]. Они определяли мРНК ИЛ-4 в клетках культуры мононуклеаров периферической крови здоровых детей и в лейкоцитах СЖ больных ЮА, более половины которых составили пациенты с олигоартрикулярным вариантом заболевания. Отмечено, что соотношение мРНК ИЛ-4 (основной формы) и ИЛ-4 $\delta 2$ (альтернативного варианта, обладающего свойствами частичного антагониста в отношении функций, атрибутируемых с ИЛ-4) в культуре клеток СЖ пациентов составило 1,2-3,4, в среднем 1,91, а в аналогичных клетках крови здоровых детей — 3,4-7,2, в среднем 6,25. На этом основании авторы делают предположение, что подобное увеличение «удельного веса» ИЛ-4 $\delta 2$ является одним из механизмов развития воспаления у пациентов с ЮА, а данные, полученные путем определения ИЛ-4 в биологических жидкостях методом иммуноферментного анализа (ELISA), который не способен «дифференцировать» продукты альтернативного сплайсинга гена и показывает их общее количество, не отражают истинного содержания основного продукта гена ИЛ-4.

На повышение уровня ИЛ-6 у пациентов с персистирующим олигоартрикулярным процессом и его корреляцию со счетом активных суставов указывают F. De Benedetty и соавт. Содержание ИЛ-6 в СЖ было также повышено, но в меньшей степени, чем при системном ЮА [10,11]. В другом исследовании авторы отметили лишь небольшое повышение уровня ИЛ-6 в крови у пациентов с олигоартритом и полное отсутствие у них каких-либо корреляций этого цитокина с общепризнанными параметрами активности болезни. Напротив, уровень ИЛ-6 в СЖ был очень высоким и значимо коррелировал с суставным индексом Ричи [36]. Аналогичные данные в отношении концентрации ИЛ-6 в СЖ у пациентов с олигоартрикулярным ЮА в сочетании с энтезитами получили N. Saxena с соавт. [51].

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о том, что проблема состояния цитокиновой сети при различных вариантах ЮА далека от окончательного решения и создание четкой картины возникающих нарушений — дело будущего. Можно выделить следующие более-менее устоявшиеся моменты. Роль цитокиновой дисрегуляции в механизмах развития воспаления при ЮА несомненна. По-видимому, именно ИЛ-6 принадлежит исключительная роль в генезе ЮА, что, в первую очередь, относится к системной форме заболевания, для которой участие данного цитокина в генезе системных проявлений и суставного синдрома (его распространённости и тяжести), а также ряда осложнений (нарушение роста, микроцитарная анемия, остеопороз, амилоидоз) можно считать практически установленным фактом. Доказана высоко достоверная положительная корреляция уровня ИЛ-6 с такими общепринятыми лабораторными показателями активности воспалительного процесса, как СРБ, уровень ферритина, число тромбоцитов, отрицательная корреляция с уровнем гемоглобина. Для системной формы также характерно повышение уровня ИЛ-1 α , продукция которого стимулируется ИЛ-6. Сообщения о клинических испытаниях моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 (препарат Tocilizumab, Chugai/Roshe), молекула которого представляет собой комбинацию АГ-связывающего участка мышиных АТ к человеческому ИЛ-6 с человеческим IgG1, как у взрослых больных с РА, так и у детей дает надежду на значительный прогресс в лечении данной группы тяжелых пациентов, а его более широкое испытание позволит уточнить истинную роль указанного цитокина в генезе ЮА [24,27,28]. В то же время появившиеся сообщения об исключительной эффективности препаратов — растворимых антагонистов рецепторов к ИЛ-1, блокирующих эффекты последнего, именно у детей с системным ЮА заставляют вновь рассмотреть вопрос о роли ИЛ-1 в генезе системного варианта заболевания и ставят очень интересную проблему взаимодействия этих двух «ключевых игроков» цитокиновой сети при системном ЮА. Возможно, мы стоим на пороге доказательства патогенетической гетерогенности самого системного ЮА и будущие исследования выявят часть пациентов, для которых ведущим в патогенезе является ИЛ-6, и пациентов, у которых развитие заболевания определяется по преимуществу ИЛ-1. В то же время, совокупность имеющихся исследований и, самое главное, высокая частота неудач при лечении больных с системным ЮА анти-ФНО препаратами указывают на то, что роль этого цитокина при системном ЮА существенно меньше, чем при РА взрослых и не является решающей в развитии патологического процесса, хотя несомненно определенное участие ФНО в механизмах развития воспаления при сис-

темном варианте. Таким образом, накапливается всё больше фактов, которые в своей совокупности заставляют ставить вопрос о нозологической самостоятельности системной формы ЮА. В этой связи представляется интересной концепция о скорее аутовоспалительном, чем аутоиммунном механизме развития этой формы [19,21,24], что отчасти сближает её с такими заболеваниями, сопровождающимися рецидивирующей лихорадкой, как семейная средиземноморская лихорадка, TRAPS — синдром (периодическая лихорадка, ассоциированная с мутацией гена рецептора к ФНО) и другие, и отличает от остальных субтипов ЮА.

Как известно, в основе аутовоспалительных заболеваний лежат нарушения в системе механизмов неспецифической резистентности (врождённого, а не приобретенного иммунитета). Различные варианты ЮА, скорее всего, относятся к группе с преобладанием Th-1 ответа, хотя существенное участие гуморального звена иммунитета при них несомненно, на что указывает также исключительная роль ИЛ-6 при этих заболеваниях, который, как известно, играет важнейшую роль в созревании плазматических клеток и синтезе АТ. В последние годы идет накопление данных, указывающих на значительные отличия ЮА от РА взрослых, о чем свидетельствуют и результаты изучения цитокинов [37]. По всей видимости, основные провоспалительные цитокины — ФНО α и ИЛ-1 — играют важную роль в развитии ЮА, несмотря на противоречивые результаты различных исследований. В пользу этого свидетельствуют многочисленные данные об успешном применении биологической терапии антителами и растворимыми рецепторами к ФНО при ЮА. Однако вклад их в развитие основных форм ЮА не одинаков. Нам представляется обоснованной точка зрения F.De Benedetti, который указывает, что в кажущемся хаосе цитокиновой сети роль и значение того или иного цитокина различна от одного заболевания к другому [21]. Интересную концепцию патогенеза ЮА приводит J.N. Jarvis [57]. Он отводит эндотелию главную роль в развитии инфильтрации CD4-лимфоцитами синовиальной оболочки — характерного признака синовита у данных пациентов. При этом для осуществления перехода лейкоцитов в синовиальную ткань и СЖ через эндотелий последний должен быть активирован провоспалительными монокинами ФНО α и ИЛ-1, которые, таким образом, должны играть одну из ведущих ролей в патогенезе заболевания. ИЛ-1 α , по-видимому, имеет особое значение в развитии олигоартикулярного варианта ЮА, по крайней мере некоторых его субтипов.

Перспективной представляется концепция, предложенная группой исследователей, возглавляемой P.Woo. Согласно их точке зрения, в основе ревматических заболеваний у детей существенную роль играет не абсолютное количество образования тех или иных цитокинов, а дисбаланс про- и анти-

воспалительных цитокинов (к последним также относятся антагонисты и растворимые рецепторы провоспалительных цитокинов). Данный дисбаланс может возникнуть под действием повреждающего фактора, например, бактериальной или вирусной инфекции. Но у большинства детей после ликвидации действия повреждающего фактора восстанавливается нормальное соотношение цитокинов; у детей же с генетической предрасположенностью он сохраняется, что ведет к развитию ревматической патологии.

В направлении генетической предрасположенности весьма важным представляется изучение полиморфизма генов цитокинов у детей с различными формами ЮА. В настоящее время это направление исследований приобретает все большее значение. Так, показана связь замены единичного нуклеотида в интроне гена ФНО в позиции 851 с персистирующим олигоартритом. При изучении микросателлитных участков генов ФНО α и ФНО β на контингенте пациентов с ЮА в Латвии показано возрастание частоты аллеля TNFa2 и снижение частот встречаемости TNFa9 у данных пациентов. [58]. Установлена связь полиморфизма G-A 308 в промоторном участке гена ФНО в группе турецких пациентов с ЮА, который ухудшал прогноз вне зависимости от формы заболевания, однако такой закономерности не обнаружено у пациентов в Чехии [59]. McDowell с соавт. сообщили, что полиморфизм по одной единственной паре оснований в промоторном регионе гена ИЛ-1 α значимо ассоциируется с ранним олигоартритом, но не с другими формами ЮА или РА взрослых, и его частота нарастает у пациентов с хроническим иридоциклитом и повышением СОЭ [55]. Важным представляется исследование полиморфизма Arg110Gln гена ИЛ-13 — представителя Th2 цитокинов у детей с аллергическими заболеваниями и ЮА. Хотя частота варианта Gln110 у детей с ЮА не отличалась от частоты в группе здоровых контролей (у детей с atopическими заболеваниями наличие этого варианта приводило к возрастанию уровня общего IgE), его частота у пациентов с артритом была существенно ниже по сравнению с детьми с бронхиальной астмой. На основании этих данных авторы предположили, что один и тот же вариант гена может predisполагать к развитию Th2-ответа, выполняя в то же время функцию протекции для Th1-заболеваний, т.е. и для ЮА [61]. Есть работа, свидетельствующая о связи полиморфизма гена фактора ингибиции миграции макрофагов с ЮА. Исследователи из группы P. Woo выявили полиморфизм гена ИЛ-6 в 5'-фланкирующем регионе. При наличии в позиции 174 остатка С вместо G уровень экспрессии гена снижался. Высказано предположение о потенциально протективной роли гомозиготности по СС в отношении системного ЮА [57]. Этими же авторами представлена работа о связи системного ЮА с полиморфизмом семейства генов ИЛ-10. Было установлено, что

замена гуанина на аденин в позиции 1082 регуляторного участка гена ИЛ-10 приводит к снижению продукции ИЛ-10 и повышает риск формирования системного ЮА. Риск увеличивается при сочетании указанного полиморфизма с вариантом «Т» в 468 паре нуклеотидов гена ИЛ-20, доводя относительный риск системного варианта ЮА при наличии данного гаплотипа до 2,24 [63]. Таких работ становится все больше, однако они требуют отдельного анализа.

Таким образом, перспектива дальнейшего изучения роли цитокиновой сети представляется следующей:

- проведение крупномасштабных многоцентровых исследований с унификацией методов определения цитокинов и использование однородных групп пациентов;
- параллельное использование нескольких методов определения цитокинов — определение специфических мРНК, определение уровней цитокинов в крови и в СЖ;
- сопоставление полученных результатов как с наличием у пациента той или иной формы заболе-

вания, так и с общепринятыми показателями его активности;

- определение уровней цитокинов в динамике с оценкой влияния на их экспрессию проводимой терапии и состояния пациента;
- включение в исследование пациентов с ранним артритом с сопоставлением уровней экспрессии цитокинов в динамике с дальнейшим течением заболевания и характером ответа на терапию;
- сопоставление данных о динамике активации цитокиновой сети у больных с ЮА с аналогичными данными у пациентов с неаутоиммунной (например- инфекционной) патологией;
- определение полиморфизма генов цитокинов у больных с различными формами ЮА и их родственников (это направление представляется особенно перспективным, т.к. открывает возможность выяснения генетической предрасположенности к данным заболеваниям);
- наконец, широкая оценка биологических препаратов — антагонистов тех или иных цитокинов в группах пациентов с различными формами ЮА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней М. «М-Сити», 1996,
2. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии Ярославль, «Верхняя Волга», 1999
3. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М. «Медицина», 1999
4. Dinarello C.A., Mondawer L.L. Proinflammatory and Anti-inflammatory Cytokines in Rheumatoid Arthritis. A primer for clinicians. Second Ed. Amgen Inc. 2000.
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. С.П. «Фолиант», 2008
6. Prieur A.M., Roux Lombard P., Dayer J.M. Dynamics of fever and the cytokine network in systemic juvenile arthritis. Rev. Rheum. Engl. Ed., 1996, 63,163-70.
7. Prieur A.M., Kaufmann M.T., Griscelli C., Dayer J.M. Specific interleukin-1 inhibitor in serum and urine of children with systemic juvenile chronic arthritis. Lancet, 1987, 1240-42.
8. Rooney M., David J., Symons J., et al. Inflammatory cytokine response in juvenile chronic arthritis. Br. J. Rheumatol. 1995, 34,454-60.
9. Shahin A.A., Shaker O.G., Kamal N, et al. Circulating interleukin-6, soluble interleukin-2 receptors, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels in juvenile chronic arthritis: correlations with soft tissue vascularity assessed by power Doppler sonography. Rheumatol. Int. 2002,22,84-8
10. De Benedetti F, Massa M, Pignatti P. et al. Serum soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6/soluble IL-6 receptor complex in systemic juvenile rheumatoid arthritis. J. Clin. Invest. 1994, 93,2114-9.
11. De Benedetti F, Pignatti P, Gerloni V. et al. Differences in synovial fluid cytokine levels between juvenile and adult rheumatoid arthritis. J Rheumatol., 1997, 24,1403-9.
12. Muller K, Herner EB, Stagg A, et al. Inflammatory cytokines and cytokine antagonists in whole blood cultures of patients with systemic juvenile chronic arthritis. Br. J. Rheumatol., 1998,37,562-9.
13. Woo P. The Cytokine network in juvenile chronic arthritis. Ann. Med., 1997,29,145-7.
14. De Benedetti F, Pignatti P, Massa M. et al. Circulating levels of interleukin 1 beta and interleukin 1 receptor antagonist in systemic juvenile chronic arthritis. Clin. Exp. Rheumatol. 1995,13,779-84.
15. Yilmaz M, Kendirli S.G, Altintas D. et al. Cytokine levels in serum of patients with juvenile rheumatoid arthritis. Clin. Rheumatol. 2001,20,30-5.
16. Mangge H., Kenzian H., Gallistl S. et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. Arthritis. Rheum., 1995, 3,211-20.
17. Ozen S., N.Saatci, Bakkaroglu A. et al. Interleukin-1,-6,-8 levels in juvenile chronic Arthritis. Clin.Rheumatol., 1997, 16, 173-8.
18. De Benedetti F, Pignatti P, Bernassconi S. et al. Interleukin 8 and monocyte chemoattractant protein-1 in patient with juvenile rheumatoid arthritis: relation to onset types, disease activity and synovial fluid leukocytes. J.Rheumatol. 1999, 26,425-31.
19. Pascual V., Allantaz F., Arce E., Punaro M. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. J. Exp. Med., 2005, 201, 1479-86.
20. De Benedetti F., Ravelli A., Martini A. Cytokines in

- juvenile rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1997, 9, 428-33.
21. De Benedetti F. Inflammatory cytokines in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediat. Rheumatol. Online J.*, 2005, 3, 122-36.
 22. De Benedetti F., Meazza C., Olvery M., et al. Effect of IL-6 on IGF binding protein-3: A study in IL-6 transgenic mice and in patients with systemic juvenile arthritis. *Endocrinol.*, 2001, 142, 4818-26.
 23. De Benedetti F., Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin-6 mediated disease? *J. Rheumatol.*, 1998, 25, 203-7.
 24. De Benedetti F., Martini A. Targeting in the Interleukin-6 Receptor: A new treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 687-93.
 25. Yoshizaki K., Matsuda T., Nishimoto N., et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF2) in Castleman's disease. *Blood*, 1989, 74, 1360-7.
 26. Lipsky P. Interleukin-6 and rheumatic diseases. *Arthritis. Res. Ther.*, 2006, 8, S2.
 27. Yokota Sh., Miyamae T., Imagawa T. et al. Therapeutic efficacy of humanized anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthr Rheum.*, 2005, 52, 818-25.
 28. Woo P., Wilkinson N., Prieure A.-M., et al. Open label phase II trial of single doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res. Ther.*, 2005, 7, 1281-8.
 29. Rooney M., Varsani K., Martin P., et al. Tumor necrosis factor alpha and its soluble receptor in juvenile chronic arthritis. *Rheumatol.*, 2000, 39, 432-8.
 30. Madson KL, Moore TL, Lawrence JM 3rd, Osborn TG. Cytokine levels in serum and synovial fluid of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1994, 21, 2359-63.
 31. Ou LS, See LC, Wu CJ et al. Association between serum inflammatory cytokines and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 2002, 1, 52-6.
 32. Gattorno M, Picco P, Buoncompagni A et al. Serum p55 and p75 tumour necrosis factor receptors as markers of disease activity in juvenile chronic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1996, 55, 243-7.
 33. De Benedetti F, Pignatti P, Massa M., et al. Soluble tumor necrosis factor receptor levels reflect coagulation abnormalities in systemic juvenile chronic arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1997, 36, 581-8.
 34. Muzzaffer M.A., Dayer J.M., Feldman B.M. et al. Differences in the profiles of circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors and interleukin-1 receptor antagonist reflect heterogeneity of the subgroup of juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2002, 29, 1071-8.
 35. De Benedetti F, Vivarelli M, Pignatti P. et al., Circulating levels of soluble E-selectin, P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.*, 2000, 27, 2246-50.
 36. Lepore L, Pennesi M, Saletta S., et al., Study of IL-2, IL-6, TNF alpha, IFN gamma and beta in the serum and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1994, 12, 561-5.
 37. Prahalad S, Bove KE, Dickens D, Lovell DJ, Grom AA. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *J. Rheumatol.* 2001, 28, 2370.
 38. De Benedetti F, Pignatti P, Bernasconi S., et al. Interleukin 8 and monocyte chemoattractant protein-1 in patient with juvenile rheumatoid arthritis: relation to onset types, disease activity and synovial fluid leukocytes. *J. Rheumatol.*, 1999, 26, 425-31.
 39. De Benedetti F, Massa M, Pignatti P, Elevated circulating interleukin-7 levels in patients with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 1581-5.
 40. Mangge H, Gallistl S, Schauenstein K. Long-term follow-up of cytokines and soluble cytokine receptors in peripheral blood of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J. Interferon Cytokine Res.*, 1999, 19, 1005-10.
 41. Silverman ED, Laxer RM, Nelson DL, Rubin LA. Soluble interleukin-2 receptor in juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1991, 18, 1398-1402.
 42. Huang JL, Kuo ML, Hung IJ. et al. Lowered IL-4-producing T cells and decreased IL-4 secretion in peripheral blood from subjects with juvenile rheumatoid arthritis. *Chang Gung Med. J.*, 2001, 24, 777-83.
 43. Murray KJ, Grom AA, Thompson SD. et al. Contrasting cytokine profiles in the synovium of different forms of juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis: prominence of interleukin 4 in restricted disease. *J. Rheumatol.*, 1998, 25, 1388-98.
 44. Raziuddin S., Bahabri S., Al-Dalaan. et al. A mixed Th1/Th2 cell cytokine response predominates in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: immunoregulatory IL-10 function. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1998, 86, 192-8.
 45. Kawashima M., Yamamura M, Tanai M. et al. Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44, 550-60.
 46. Maeno N., Takei S., Nomura Y., et al. Highly elevated serum levels of interleukin-18 in systemic juvenile idiopathic arthritis but not in other juvenile idiopathic arthritis subtypes or in Kawasaki disease: comment to article by Kawashima et al. *Arthritis Rheum.*, 2002, 46, 2539-41.
 47. Cao L.F., Lu Y.M., Ma M., et al. Levels of serum interleukin-15 and the expression of T-helper lymphocyte subsets in peripheral blood of children with juvenile rheumatoid arthritis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.*, 2006, 8, 9-12.
 48. Grom A.A., Murray K.J., Luytnik L. et al. Pattern of expression of tumor necrosis factor α , tumor necrosis

- factor β , and their receptor in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.*, 1996, 39, 1703-10.
49. Kutukculer N, Caglayan S, Aydogdu F. Study of pro-inflammatory (TNF-alpha, IL-1alpha, IL-6) and T-cell-derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters. *Clin. Rheumatol.*, 1998, 17, 288-92.
 50. De Benedetti F, Robbioni P, Massa M. et al. Serum interleukin-6 levels and joint involvement in polyarticular and pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1992, 10, 493-8.
 51. Saxena N. Aggarwal N., Misra R. Elevated concentration of monocyte derived cytokines in synovial fluid of children with enthesitis related arthritis and polyarticular types of juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.*, 2005, 32, 1349-53.
 52. Просви́ров Е.Ю., Кельцев В.А., Рязанов В.В., и соавт. Морфофункциональные особенности иммунной системы при хронических артритях у детей. *Научно-практич. ревматол.*, 2003, 2 (прилож.), 86.
 53. Pignatti P, Massa M, Travaglino P. et al. Activation-induced cell death and Fas-induced apoptosis in patients with systemic or pauciarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2001, 19, 339-44.
 54. Picco P, Gattorno M, Buonocompagni A. et al. Prolactin and interleukin-6 in prepubertal girls with juvenile chronic arthritis. *J. Rheumatol.*, 1998, 25, 247-351.
 55. Gattorno M, Picco P, Vignola S. et al. Serum interleukin 12 concentration in juvenile chronic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1998, 57, 25-8.
 56. McCurdy D.K., Zaldivar F., Sandborg C. et al. Interleukin-4 (IL-4) and IL-4 antagonist IL-482 expression in synovial fluid from patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA). *Arthritis Rheum.*, 1998, 41, S549.
 57. Jarvis J.N. Pathogenesis and mechanism of inflammation in the childhood rheumatic diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1998; 10, 459-67.
 58. Nikitina Zake L, Cimkina I, Rumba I, et al. Major histocompatibility complex class I chain related (MIC) A gene, TNFa microsatellite alleles and TNFB alleles in juvenile idiopathic arthritis patients from Latvia. *Hum. Immunol.*, 2002, 63, 418-23.
 59. Ozen S, Alikasifoglu M, Bakkaloglu A, et al. Tumor necrosis factor alpha G-->A -238 and G-->A -308 polymorphisms in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol.*, 2002, 41, 223-7.
 60. McDowell T.L., Simons J.A., Ploski R., Duff G.W. A genetic association between juvenile rheumatoid arthritis and a novel interleukin-1a polymorphism. *Arthritis Rheum.*, 1994, 38, 221-8.
 61. Heinzmann A., Jerkic S.P., Ganter K. et al. Association study of the IL13 variant Arg110Gln in atopic diseases and juvenile idiopathic arthritis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, 112, 735-9.
 62. Fishmann D., Faulds G., Jeffery R. et al. The effect of novel polymorphism in the interleukin-6 (IL-6) on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J. Clin. Invest.*, 1999, 102, 1369-76.
 63. Fife M.S., Guttierrez A., Ogilvie E.M. et al. Novel IL10 gene family associations with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthr. Res. Ther.*, 2006. 8, R148.

Поступила 10.09.07