

Интерлейкин 18 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и COVID-19

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.С. Авдеева¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@irramn.ru
Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@irramn.ru

Поступила 27.01.2022
Принята 03.03.2022

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) на основе ведущих механизмов патогенеза условно классифицируются на аутоиммунные, аутовоспалительные и ИВРЗ «смешанного генеза» («mixed pattern»). В спектре цитокинов, принимающих участие в развитии иммунопатологического процесса при ИВРЗ, обсуждается роль «провоспалительного» цитокина интерлейкина (ИЛ) 18 — члена семейства ИЛ-1, играющего важную роль в регуляции Т-хелпер (Th) 1-, Th2- и Th17-типов иммунного ответа, индуцирующего синтез интерферона (ИФН) γ , других провоспалительных цитокинов и хемокинов. Обсуждается значение определения концентрации ИЛ-18 при ИВРЗ для улучшения диагностики, выделения субтипов заболеваний, прогнозирования эффективности фармакотерапии. ИЛ-18 представляет собой перспективную «мишень» для антицитокиновой терапии, в первую очередь у пациентов с высокой активностью воспаления, связанного с гиперактивацией врожденного иммунитета.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, интерлейкин 18, COVID-19
Для цитирования: Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Интерлейкин 18 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и COVID-19. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):195–204.

INTERLEUKIN 18 IN IMMUNE-MEDIATED RHEUMATIC DISEASES AND COVID-19

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Anastasia S. Avdeeva¹

Immune-mediated rheumatic diseases (IMRDs), based on the leading mechanisms of pathogenesis, are conditionally classified into autoimmune, autoinflammatory, and «mixed pattern». In the spectrum of cytokines involved in the development of the immunopathological process in IMRDs, the «pro-inflammatory» cytokine interleukin (IL) 18, a member of the IL-1 family, plays an important role in the regulation of T-helper (Th) 1-, Th2- and Th17- types of immune response that induces the synthesis of interferon (IFN) γ , other pro-inflammatory cytokines and chemokines. The possibility of determining the concentration of IL-18 in IMRDs is discussed to improve diagnosis, identify subtypes of diseases, and predict the effectiveness of pharmacotherapy. IL-18 is a promising target for anticytokine therapy, primarily in patients with high activity of inflammation associated with hyperactivation of innate immunity.

Key words: Immune-mediated rheumatic diseases, interleukin 18, COVID-19

For citation: Nasonov EL, Avdeeva AS. Interleukin 18 in Immune-mediated rheumatic diseases and COVID-19. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):195–204 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2022-195-204

Введение

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), которые на основе ведущих механизмов патогенеза условно классифицируются как аутоиммунные, аутовоспалительные и ИВРЗ смешанного генеза (mixed pattern), характеризуются хроническим, прогрессирующим течением, часто поражают лиц молодого и среднего возраста [1, 2]. В спектре цитокинов, принимающих участие в развитии иммунопатологического процесса при ИВРЗ, важное значение придают цитокинам семейства интерлейкина (ИЛ) 1, которое включает 11 молекул — ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , рецепторный антагонист ИЛ-1 (ИЛ-1Ra), ИЛ-18, ИЛ-33, четыре изоформы ИЛ-36 (ИЛ-36 α , ИЛ-36 β , ИЛ-36 γ , ИЛ-36 δ), ИЛ-37 и ИЛ-38; они обладают как провоспалительными, так и иммунорегуляторными и противовоспалительными дистальными эффектами [3]. В то время как значению ИЛ-1 в иммунопатогенезе ИВРЗ и возможностям его ингибирования для лечения этих заболеваний посвящено очень большое число фундаментальных и клинических исследований [3–7], изучение роли ИЛ-18 как медиатора

и биомаркера иммунного воспаления и «мишени» для антицитокиновой «таргетной» терапии только начинается [8–11].

Метод

При подготовке статьи мы (ЕЛН) провели исчерпывающий поиск в базах данных MEDLINE (через PubMed), включавший все релевантные публикации до 1.03.2022. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам и ограничивался англоязычными публикациями в PubMed («Immune-Mediated Diseases» или «Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases») и («Cytokines» или «Interleukin» или «Interleukin 18»). Всего было идентифицировано 7633 статьи, среди которых 256 статей были посвящены изучению интерлейкина 18 при ИВРЗ.

Общая характеристика ИЛ-18

ИЛ-18 — провоспалительный цитокин, первоначально обозначенный как IGIF (interferon-gamma inducing factor, фактор, индуцирующий продукцию интерферона). При генетическом картировании было

установлено, что ген ИЛ-18 локализуется на хромосоме 11, вне кластера семейства генов ИЛ-1, однако его β-складчатая структура, механизмы образования и эффекты сходны с таковыми у ИЛ-1. ИЛ-18 конституционально экспрессируется в различных клетках, включая моноциты/макрофаги, дендритные клетки (ДК) и эпителиальные клетки. Индукция транскрипции матричной РНК ИЛ-18 опосредуется разнообразными патогенными стимулами, провоспалительными цитокинами, включая фактор некроза опухоли (ФНО), ИЛ-1α/β, интерферон (ИФН) γ, самим ИЛ-18 за счет механизмов обратной связи и стрессовых воздействий (окислительный и гиперосмотический стрессы, аллергены и химические агенты). ИЛ-18 (как и ИЛ-1) присутствует в клетках в неактивной форме (про-ИЛ-18), а для образования его биологически активной формы требуется протеолитическая конверсия (рис. 1). В расщеплении про-ИЛ-18, происходящем в области N-терминального про-домена, участвует цистеиновая протеаза — каспаза 1, присутствующая в инфламмасоме NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) [6]. ИЛ-18 (как и ИЛ-1β) высвобождается во внеклеточное пространство через поры, формирующиеся при олигомеризации белка гасдермина D, который также расщепляется каспазой 1. В купферовских клетках печени и макрофагах идентифицированы молекулы, участвующие в образовании биологически активного ИЛ-18 (каспаса 8, сериновые протеазы, гранзим В, протеиназа 3), значение которых в генерации активной формы ИЛ-18 изучено недостаточно. Рецептор (R, receptor) ИЛ-18 состоит из двух цепей: ИЛ-18Rα (связывающая цепь) и ИЛ-18Rβ

(сигнальная цепь), которые имеют общий цитоплазматический домен. Взаимодействие ИЛ-18 с ИЛ-18Rα приводит к образованию высокоаффинного гетеродимера, который после связывания с ИЛ-18Rβ индуцирует активацию внутриклеточной сигнализации. ИЛ-18Rα экспрессируется на мембране большинства клеток организма, в то время как ИЛ-18Rβ — в основном на мембране ИФН-γ синтезирующих клетках — Т-клетках, ДК и естественных киллерных (ЕК) клетках. Цитоплазматические TIR (toll-interleukin-1 receptor) домены комплекса ИЛ-18R, связываясь с цитозольным адаптерным белком MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88), активируют сигнальный каскад, включающий IRAK (interleukin-1 receptor-associated kinases), TRAF6 (tumor necrosis factor receptor associated factor 6) и NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), важнейший фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [12].

Функциональная активность ИЛ-18 регулируется ИЛ-18-связывающим белком (ИЛ-18СБ), который, обладая высоким сродством к ИЛ-18, подавляет ИЛ-18-зависимые клеточные эффекты. В норме концентрация ИЛ-18СБ более чем в 20 раз превосходит ИЛ-18 [10]. Нарушение баланса между ИЛ-18 и ИЛ-18СБ, развивающееся при гиперпродукции ИЛ-18, ведет к ИЛ-18-опосредованной «дисрегуляции» иммунного ответа и прогрессированию воспаления. При этом ИФН-γ стимулирует синтез ИЛ-18СБ, запуская механизмы обратной связи, направленные на поддержание баланса

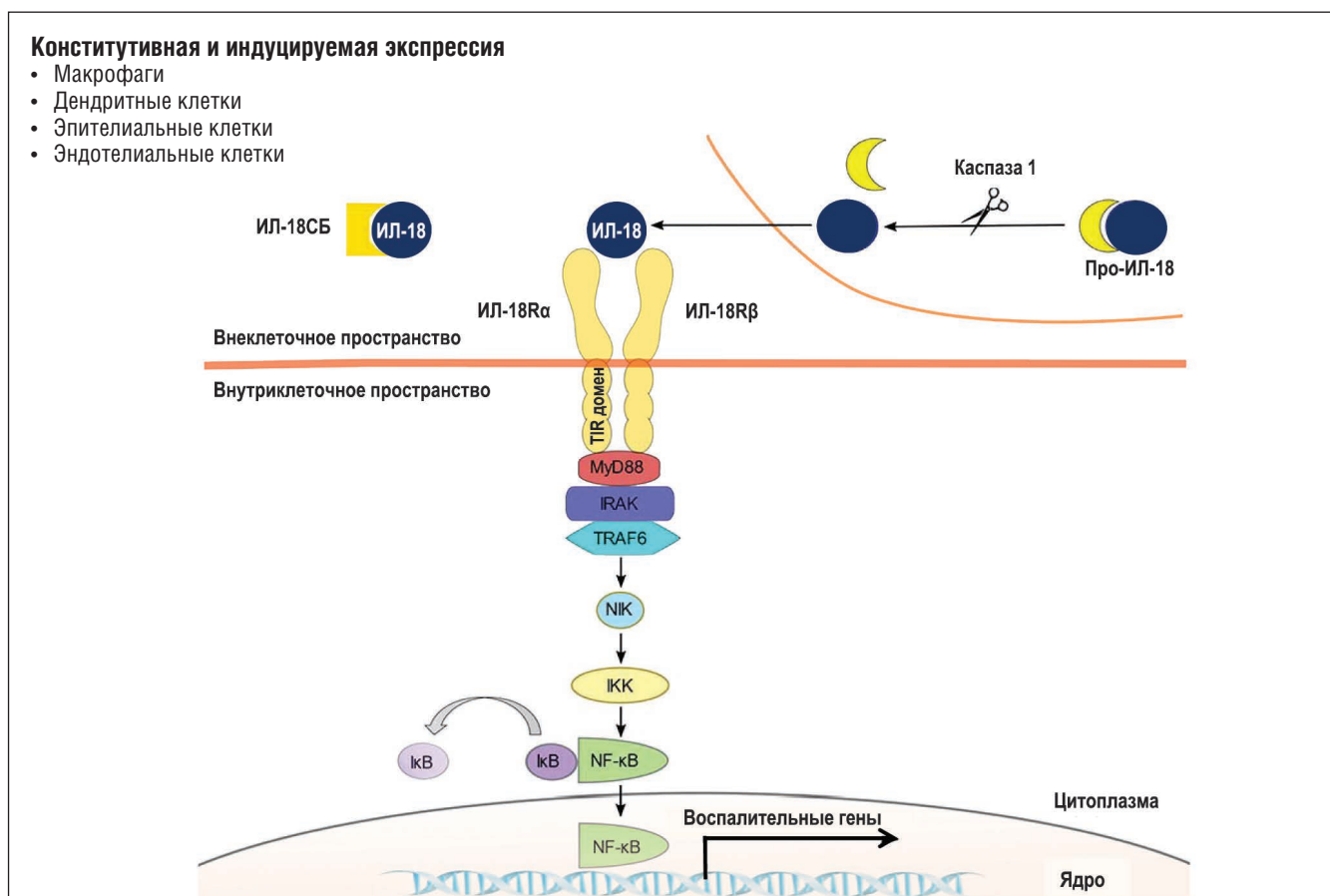


Рис. 1. Механизмы сигнализации ИЛ-18

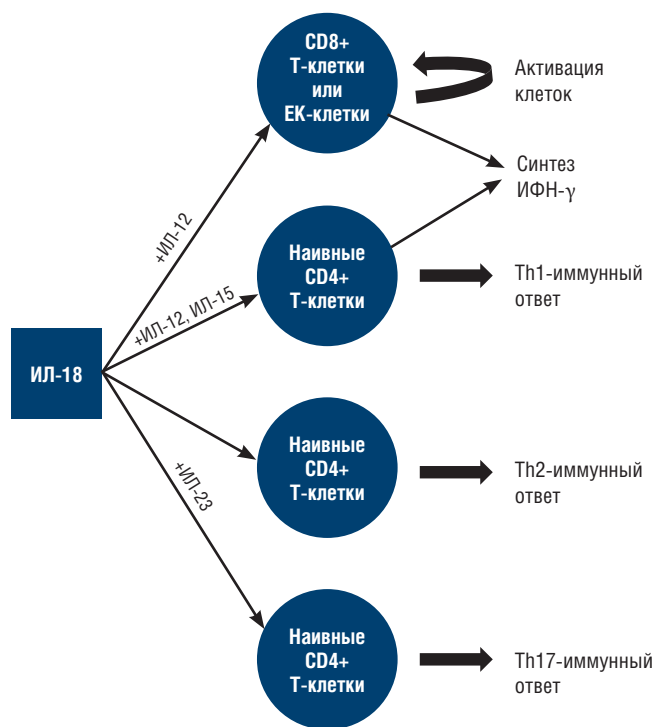


Рис 2. Иммунорегуляторные характеристики ИЛ-18

ИЛ-18/ИЛ-18СВ. Другой регулятор ИЛ-18 – антивоспалительный цитокин ИЛ-37, – связываясь с ИЛ-18Rα, блокирует сигнализацию, опосредованную ИЛ-18, и индуцирует антивоспалительный сигнал.

ИЛ-18 – плеотропный цитокин, участвующий в регуляции Т-хелпер (Th) 1-, Th2- и Th17-типов иммунного ответа (рис. 2). ИЛ-18, действуя синергично с ИЛ-12, индуцирует синтез ИФН-γ различными типами клеток, включая наивные Т-клетки, ЕК Т-клетки, ДК, макрофаги и В-клетки, экспрессирующие ИЛ-18R. Наивные Th-клетки, стимулированные антигеном (АГ)

и ИЛ-12 или ИЛ-4, дифференцируются соответственно в Th1- или Th2-клетки, экспрессирующие ИЛ-33/ST2 (рецептор ИЛ-33) соответственно. В отсутствии ИЛ-12 или ИЛ-15 ИЛ-18 стимулирует образование Th2-клеток, продуцирующих ИЛ-13 и ИЛ-4. Таким образом, экспрессия ИЛ-18R и ИЛ-33/ST2 может быть клеточным маркером дифференцировки Th1- и Th2-клеток соответственно [13]. В присутствии ИЛ-23 ИЛ-18 стимулирует пролиферацию Th17-лимфоцитов и синтез ИЛ-17γδ Т-лимфоцитами, экспрессирующими ИЛ-18Rα. Помимо индукции синтеза ИФН-γ и других «провоспалительных» цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО-α), ИЛ-18 стимулирует экспрессию молекул клеточной адгезии ICAM-1 (inter-cellular adhesion molecule 1) и VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) на миелоидных клетках и синовиальных фибробластах, образование оксида азота, хемокинов (в первую очередь СХС-семейства) и ангиогенных факторов. Поскольку у мышей (knockout), лишенных гена ИЛ-18, развивается гиперфагия и резистентность к инсулину, ИЛ-18 может быть вовлечен в процессы регуляции метаболизма [11].

Данные, полученные на моделях лабораторных животных и в процессе клинических исследований, свидетельствуют о том, что ИЛ-18 может принимать участие в патогенезе широкого круга заболеваний человека, включая ИВРЗ, воспалительные заболевания кишечника, системные васкулиты, псориаз, болезни легких, почек, центральной нервной системы, злокачественные новообразования [11, 14–19].

Клиническое значение ИЛ-18

В настоящее время ведется поиск новых лабораторных биомаркеров, позволяющих улучшить диагностику ИВРЗ, прогнозирование исходов и персонализацию терапии [20], в качестве одного из которых рассматривается динамика концентрации ИЛ-18 в сыворотке крови (табл. 1). Примечательно, что если ИЛ-1β присутствует в сыворотке крови в минимальных количествах (пикограммы/мл), то концентрация ИЛ-18 достигает 10–20 нг/мл, что улучшает аналитические характеристики методов его определения.

Таблица 1. Клиническое значение определения ИЛ-18 при ИВРЗ и COVID-19

Авторы	Характеристика	Основные результаты
Болезнь Стилла и COVID-19		
Yasin S. и соавт. [21]	ЮИА (n=40)	Увеличение концентрации ИЛ-18 коррелирует с активностью ЮИА, уровнем ферритина, S100A8/A9 (кальпротектин), S100A12 (кальгранулин); концентрация ИЛ-18 >6368 пг/мл ассоциируется с воспалительной активностью с чувствительностью 76,2%.
Koga T. и соавт. [22]	БСВ (n=70) Сепсис (n=22)	Уровень FGF-2 >36 пг/мл и уровень ИЛ-18 >543 пг/мл с чувствительностью 100% и специфичностью 72,2% позволяют дифференцировать БСВ от сепсиса
Inoue N. и соавт. [23]	БСВ (n=33) ЮИА (n=77)	При соотношении ИЛ-18/ИЛ-6 <5000 у пациентов преобладало поражение суставов, а при соотношении >5000 – системные проявления болезни.
Hinze T. и соавт. [24]	ЮИА (n=54)	Оценка соотношения ИЛ-18/CXCL9 и ИФН γ/CXCL9 позволяет прогнозировать эффективность терапии МАТ к ИЛ-1β (канакинумаб).
Satış H. и соавт. [25]	COVID-19 (n=58)	Базальный уровень ИЛ-18 >576 пг/мл является прогностическим фактором тяжелого течения COVID-19 (AUC=0,90; чувствительность 78%; специфичность 77%).
Kerget B. и соавт. [26]	COVID-19 (n=100)	Увеличение концентрации ИЛ-18 ассоциируется с развитием САМ, ОРДС (p<0,01) и риском летальности (p<0,001).
Chen P.K. и соавт. [27]	БСВ (n=23) COVID-19 (n=55)	Более высокий уровень ИЛ-18 и ферритина при БСВ по сравнению с тяжелой формой COVID-19. Уровень ИЛ-18 >190,5 пг/мл с чувствительностью 91,3%, специфичностью 95,8% позволял дифференцировать пациентов с БСВ от пациентов с тяжелым COVID-19.
Системная красная волчанка		
Mende R. и соавт. [28]	СКВ (n=184)	Более высокий уровень ИЛ-18 в сыворотке крови и пораженной коже у пациентов с СКВ по сравнению с контролем.

Авторы	Характеристика	Основные результаты
Umare V. и соавт. [29] Jafari-Nakhjavani M.R. и соавт. [30] Hirooka Y. и соавт. [31]	СКВ	Корреляция между концентрацией ИЛ-18, тяжестью СКВ и риском развития волчаночного нефрита; более высокий уровень ИЛ-18 у пациентов с IV классом ВН по сравнению с III и V классами ВН.
Ruchakorn N. и соавт. [32]	СКВ (n=124)	Корреляция между увеличением концентрации ИЛ-18 (и ИЛ-6) и индексом SLEDAI-2K; связь с активностью заболевания (AUC=0,801).
Xiang M. и соавт. [33]	СКВ (n=1968; метаанализ)	Увеличение концентрации ИЛ-18 у пациентов с СКВ, коррелирующее с индексом SLEDAI-2K.
Ревматоидный артрит		
Matsuo T. и соавт. [34]	РА (n=312)	Увеличение концентрации ИЛ-18 ассоциируется с развитием РА-ИЗЛ.

Примечание: COVID-19 – COroNaVirus Disease 2019; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ИЛ – интерлейкин; БСВ – болезнь Стилла взрослых; FGF – фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor); CXCL – C-X-C Motif Chemokine Ligand; МАТ – моноклональные антитела; АUC – площадь под кривой (area under curve); САМ – синдром активации макрофагов; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; СКВ – системная красная волчанка; ВН – волчаночный нефрит; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; РА – ревматоидный артрит; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких

Болезнь Стилла, гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов и COVID-19

Болезнь Стилла у детей – системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – и болезнь Стилла взрослых (БСВ) рассматриваются как системные аутовоспалительные заболевания неизвестной этиологии [35–37], в основе развития которых лежат сходные иммунопатогенетические механизмы, обусловленные сложным взаимодействием генетических, внешнесредовых факторов и иммунных нарушений [37]. Гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) – тяжелый, потенциально летальный гипервоспалительный синдром, характеризующийся персистирующей активацией цитотоксических Т-клеток, ЕК-клеток и макрофагов [38], в рамках которого выделяют первичный ГЛГ, вторичный ГЛГ и синдром активации макрофагов (САМ) [39, 40]. Развитие САМ характерно для системного ЮИА и БСВ, при которых у 10% пациентов наблюдается фулминантное течение, а в целом признаки этой патологии имеют место у 30% пациентов. COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), этиологически связанная с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), рассматривается как «модель» вирус-индуцированной «дисрегуляции» врожденного и приобретенного иммунитета, приводящей к развитию гипервоспалительного синдрома («цитокиновый шторм») [41, 42], имеющего черты как ГЛГ, так и САМ [43]. Активация инфламмасом (NLRP3, AIM2, NLRC4) играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе COVID-19 [44], ее биомаркеры коррелируют с тяжестью COVID-19 [45], а N-белок SARS-CoV-2 индуцирует активацию NLRP3-инфламматомы и гипервоспаления [46]. При COVID-19 наблюдается увеличение концентрации «провоспалительных» цитокинов, особенно характерное для тяжелой и критической форм этой патологии [47].

У пациентов с ЮИА отмечается увеличение концентрации ИЛ-18 в сыворотке крови, коррелирующее с активностью заболевания (лихорадка, артрит и увеличение уровня острофазовых показателей), особенно у пациентов с системным ЮИА и САМ [21]. При проведении ROC (Receiver Operating Characteristic) анализа установлено, что концентрация ИЛ-18 >6368 пг/мл отражает активность заболевания с чувствительностью 76,2%, коррелирует с уровнем ферритина ($p < 0,0001$), S100A8/A9 (кальпротектин) ($p = 0,002$), S100A12 (кальгранулин) ($p = 0,003$), CXCL9 ($p = 0,0002$). При сравнении клинического значения определения ИЛ-18 и других провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-17, ИЛ-6, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор),

хемокинов и их лигандов (ИЛ-8, CXCL1, CXCL10, CCL2, CCL22, CCL3, CCL4 эотаксин), FGF-2 (фактор роста фибробластов, fibroblast growth factor 2) и VEGF оказалось, что уровень FGF-2 >36 пг/мл и уровень ИЛ-18 >543 пг/мл с чувствительностью 100% и специфичностью 72,2% позволяют дифференцировать БСВ от сепсиса. По данным T. Shiga и соавт. [48], проанализировавшего уровни ИЛ-18, ИЛ-6 и растворимого (р) ИЛ-1R у пациентов с БСВ и ГЛГ, установлено, что концентрация ИЛ-18 >18550 пг/мл ассоциируется с БСВ с чувствительностью и специфичностью 93,5%. Оценка уровня ИЛ-18 и соотношения ИЛ-18/ИЛ-6 позволяет выделить субтипы БСВ, отличающиеся по клиническим проявлениям и эффективности терапии. N. Inoue и соавт. [23], исследовав уровни ИЛ-18, ИЛ-6, неоптерина (маркер ИФН- γ -зависимой активации клеточного иммунитета), рФНОР типа I и рФНОР типа II у пациентов с БСВ и ЮИА, выявили связь между увеличением концентрации ИЛ-6 и поражением суставов и между увеличением концентрации ИЛ-18 и развитием системных проявлений. По данным T. Hinz и соавт. [24], у пациентов с ЮИА на фоне терапии моноклональными антителами (МАТ) к ИЛ-1 β - γ (канакинумаб) уже через 15 дней наблюдается статистически значимое снижение уровня ИЛ-18, а также ИЛ-1Ra (receptor antagonist), ИЛ-6, S100A12 (кальгранулин) и CXCL10 и CXCL9. При этом пациенты, «отвечившие» на лечение, имели исходно более высокие уровни ИЛ-18 и ИФН- γ и более низкое содержание CXCL9. Таким образом, оценка соотношения ИЛ-18/CXCL9 и ИФН- γ /CXCL 9 позволяет прогнозировать эффективность терапии ингибиторами ИЛ-1. Кроме того, у пациентов с БСВ обнаружено увеличение концентрации ИЛ-37 (антагонист ИЛ-18), коррелирующее с воспалительной активностью заболевания, концентрацией ИЛ-18, острофазовыми показателями воспаления и уровнем «провоспалительных» цитокинов [49].

Определение концентрации ИЛ-18 представляет особый интерес для диагностики, оценки прогноза и эффективности терапии ГЛГ. Хотя в диагностические критерии ГЛГ включено определение ферритина и рИЛ-2Р, эти биомаркеры не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью [50]. Получены данные, свидетельствующие о том, что увеличение концентрации ИЛ-18 (>10000 пг/мл) характерно как для первичного, так и для вторичного ГЛГ и выражено в большей степени, чем при других заболеваниях воспалительной природы [51–57]. При этом у пациентов с системным ЮИА и БСВ особенно выраженное увеличение концентрации ИЛ-18 ассоциировалось с развитием САМ [51, 58–60]. По данным ROC-анализа площадь под кривой (AUC, area under curve) для дифференциации

системного ЮИА с САМ от системного ЮИА без САМ составляет 0,89 [60]. В серии исследований было показано, что концентрация ИЛ-18 при ГЛГ/САМ существенно выше, чем при других иммуновоспалительных заболеваниях, включая болезнь Кавасаки [54, 61], инфекцию вирусом Эпштейна — Барр [60, 62, 63], а также при неспецифическом воспалении и у пациентов с инфекциями и злокачественными новообразованиями [53, 57]. Кроме того, увеличение концентрации ИЛ-18 выражено в большей степени при САМ, чем при первичном ГЛГ [52] и при ГЛГ, связанном с вирусом Эпштейна — Барр [54, 64]. Концентрация ИЛ-18 >24000 пг/мл позволяет дифференцировать САМ от первичного ГЛГ, а при концентрации >11600 пг/мл дифференцировать САМ, системный ЮИА и БСВ от других воспалительных заболеваний [51]. В серии исследований было показано, что при системном ЮИА нарастание концентрации ИЛ-18 в динамике коррелирует с последующим развитием САМ и показателями воспалительной активности, включая ферритин, лактатдегидрогеназа, аспаратаминотрансфераза и С-реактивный белок (СРБ) [54]. Примечательно, что, несмотря на положительную динамику других лабораторных показателей активности, у пациентов с САМ наблюдается только частичная нормализация концентрации ИЛ-18 [51]. По данным М. Shimizu и соавт. [59], стратифицировавших пациентов с системным ЮИА в зависимости от соотношений ИЛ-18/ИЛ-6 на две группы (>1000 и <1000), развитие САМ имело место у 15 из 43 пациентов первой группы и ни у одного пациента второй группы. При этом у всех пациентов с САМ концентрация ИЛ-18 была >30000 пг/мл. В целом, увеличение концентрации ИЛ-18 >47750 пг/мл обладало 87% чувствительностью и 71% специфичностью в отношении прогнозирования развития САМ. Имеются данные о том, у пациентов с активным системным ЮИА и САМ лечение МАТ к ИЛ-6Р (тоцилизумаб) приводит к снижению концентрации ИЛ-18 [58]. При этом у пациентов с системным ЮИА, осложненным САМ, базальная концентрация ИЛ-18 была статистически значимо выше, чем без САМ, независимо от активности заболевания [21, 51, 57]. По данным Н. Satış и соавт. [25], у пациентов с COVID-19 уровень ИЛ-18 коррелировал с концентрацией ИЛ-6, а базальный уровень ИЛ-18 (>576 пг/мл) оказался прогностическим маркером тяжелого течения заболевания (AUC=0,90; чувствительность 78%; специфичность 77%). В. Kerget и соавт. [26] обнаружили повышение концентрации ИЛ-18 у пациентов с COVID-19, особенно при развитии САМ и острого респираторного дистресс-синдрома, ассоциирующихся с риском летальных исходов. В других исследованиях было показано, что увеличение концентрации ИЛ-18 (пороговое значение >190,5 пг/мл) позволяет дифференцировать БСВ от COVID-19 (AUC=0,948; чувствительность 91,3%; специфичность 95,8%; $p<0,005$) [65]. При сравнительном анализе профиля цитокинов отмечено, что для САМ характерна выраженная гиперпродукция ИЛ-18, ИФН- γ и pFasL (First apoptosis signal ligand), в то время как для тяжелого/критического COVID-19 — выраженная гиперпродукция ICAM-1, ИЛ-8 и ИЛ-1Р α [66]. Эти данные могут отражать различный вклад активации оси ИЛ-18/ИФН- γ в патогенез САМ и гипервоспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19. При сравнении концентрации цитокинов (ИФН- α 2, ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-1Р α , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-18, ФНО- α), галектина 3 и -9, ферритина у пациентов с БСВ и COVID-19 было установлено, что для БСВ характерны более высокие уровни

ИЛ-18 и ферритина, чем для тяжелой формы COVID-19 [27]. По данным ROC-анализа, концентрация ИЛ-18 >190,5 пг/мл с чувствительностью 91,3% и специфичностью 95,8% позволяла дифференцировать пациентов с БСВ от пациентов с тяжелым течением COVID-19. При этом увеличение концентрации ИЛ-18 является единственным независимым биомаркером, коррелирующим с активным течением БСВ.

Системная красная волчанка

Оценка сывороточного уровня ИЛ-18 имеет большое значение при системной красной волчанке (СКВ) — аутоиммунном ревматическом заболевании, характеризующемся гиперпродукцией органонеспецифических антител к различным компонентам клеточного ядра и цитоплазмы и развитием иммуновоспалительной патологии внутренних органов [67], в основе которого лежит широкий спектр гетерогенных иммунопатогенетических механизмов [68]. В настоящее время получены данные, свидетельствующие о потенциальном участии ИЛ-18 в патогенезе СКВ. По данным экспериментальных исследований, у мышей MRL/lpr, для которых характерно спонтанное развитие волчаночно-подобного синдрома, введение ИЛ-18 приводит к обострению заболевания, а на фоне лечения МАТ к ИЛ-18 наблюдается положительная динамика волчаночного процесса [69]. По данным метаанализа (1968 пациентов с СКВ и 1439 лиц группы контроля) [33] и систематического обзора [70], у пациентов с СКВ (дети и взрослые) отмечаются увеличение концентрации ИЛ-18 в сыворотке крови по сравнению с контролем [28–32, 71–99], ассоциирующееся с активностью заболевания. Отмечена связь между увеличением концентрации ИЛ-18, тяжестью СКВ и риском развития волчаночного нефрита (ВН), причем уровень ИЛ-18 при ВН класса IV был выше, чем при ВН классов III и V [29–31]. По данным R. Mende и соавт. [28], уровень ИЛ-18 у пациентов с СКВ коррелировал с активностью заболевания и поражением почек, в то время как связи между концентрацией ИЛ-1 и активностью СКВ не обнаружено. Продemonстрирована более значимая ассоциация между активностью СКВ (по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000)) (AUC=0,801 по данным ROC-анализа) и увеличением концентрации ИЛ-18 (а также ИЛ-6), чем стандартных лабораторных показателей активности (концентрация С3- и С4-компонентов комплемента и антитела к двуспиральной ДНК) [32]. Получены данные о связи между увеличением концентрации ИЛ-18 и развитием нейтропсихических проявлений СКВ (судороги) [99]. В нашем исследовании при изучении 162 пациентов с СКВ установлено, что концентрация ИЛ-18 коррелировала с активностью СКВ (SLEDAI-2K), но не с субклиническим атеросклеротическим поражением сосудов [81].

Ревматоидный артрит

Обсуждается патогенетическое значение ИЛ-18 при ревматоидном артрите (РА) [100–102]. Например, по данным экспериментальных исследований, у мышей (knockout) ингибция сигнализации ИЛ-18/ИЛ-18Р приводит к подавлению пролиферации аутореактивных Т-клеток, снижению уровня ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α и ИФН- γ в сыворотке крови, замедлению прогрессирования эрозивного поражения суставов и синовиита [102]. Особенно большое значение имеют данные

о том, что у пациентов с РА увеличение концентрации ИЛ-18 ассоциируется с развитием интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) [34]. У пациентов с РА-ИЗЛ концентрация ИЛ-18 в сыворотке статистически значимо выше, чем у пациентов с РА без ИЗЛ ($721,0 \pm 481,4$ против $436,8 \pm 438,9$ пг/мл; $p < 0,001$), а по данным ROC-анализа чувствительность и специфичность ИЛ-18 для выявления ИЗЛ при РА составила 65,3% и 76,3% соответственно ($AUC = 0,73$). Эти данные представляют особый интерес, поскольку ИЗЛ рассматривается как одно из наиболее частых (выявляется более чем у половины пациентов), и тяжелых экстраартикулярных (системных) проявлений РА, занимая второе место (после кардиоваскулярных осложнений) среди причин преждевременной летальности пациентов [103].

Терапевтические возможности ингибиции ИЛ-18

Расшифровка механизмов патогенеза ИВРЗ послужила основой для разработки широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой МАТ или рекомбинантные белки, блокирующие активность «провоспалительных» цитокинов или патологическую активацию клеток иммунной системы [104, 105]. Учитывая патогенетическое значение ИЛ-18 в иммунопатогенезе ИВРЗ и особенно тяжелых осложнений этих заболеваний, связанных с развитием гипервоспаления («цитокиновый шторм»), разработка подходов к ингибиции этого цитокина представляет особый интерес. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что введение мышам с ГЛГ, индуцированным цитомегаловирусом, рекомбинантного ИЛ-18СБ приводит к снижению синтеза ИФН- γ и интенсивности поражения внутренних органов [106]. В других исследованиях было показано, что у мышей, дефицитных по ИЛ-18СБ, наблюдается более тяжелое течение ГЛГ, а введение ингибитора ИЛ-18 позволяет контролировать прогрессирование заболевания [107]. В контролируемом исследовании (фаза II) получены данные об эффективности рекомбинантного ИЛ-18-связывающего белка человека (Tadekinig-alfa) у пациентов с активной БСВ, несмотря на лечение глюкокортикоидами, базисными противовоспалительными препаратами и ГИБП [108, 109]. Tadekinig-alfa назначали в дозах 80 мг и 160 мг, а у пациентов, не ответивших на терапию в течение 3 недель, — в дозе 320 мг (3 раза в неделю, подкожно), длительность исследования составила 12 недель. На фоне лечения через 12 недель у 7 из 13 пациентов отмечено исчезновение кожной сыпи и статистически значимое снижение

концентрации ИЛ-18, а также ферритина, ИЛ-6, нейтрофилов, S100A8/9 и S100A12, отражающих активность воспаления. У 2 пациентов, получавших лечение Tadekinig-alfa в течение нескольких месяцев, в одном случае стойкая клиническая ремиссия сохранялась в течение 2 лет после отмены терапии (пациент получал поддерживающую дозу преднизолона 5 мг/сут.), а в другом случае на фоне приема препарата поддерживалась в течение 2 лет [109]. В отдельных клинических наблюдениях было показано, что введение Tadekinig-alfa позволяет добиться улучшения у пациента с системным ЮИА и рецидивирующим САМ [110]. В настоящее время проводится многоцентровое исследование фазы Ib, посвященное оценке эффективности полнотью человеческих МАТ к ИЛ-18 (NCT04752371).

Заключение

Таким образом, в ряду широкого спектра биомаркеров, используемых для лабораторной характеристики ИВРЗ и, вероятно, COVID-19, исследование ИЛ-18 представляет особый интерес и потенциально может способствовать улучшению диагностики, характеристики субтипов заболеваний и прогнозированию эффективности терапии. ИЛ-18 представляет собой перспективную «мишень» для антицитокиновой терапии, в первую очередь у пациентов с высокой активностью воспаления, связанного с гиперактивацией врожденного иммунитета.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Конфликт интересов.

ЕЛН: бюро докладчиков AbbVie, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, R-Pharm

Источник финансирования

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме 1021051402790-6.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
- Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):585-595. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9
- Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1):8-27. doi: 10.1111/imr.12621
- Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(10):612-632. doi: 10.1038/s41584-019-0277-8
- Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity.* 2019;50(4):778-795. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.012
- Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56:19-27. [Nasonov EL. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56:19-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-19-27
- Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):14-24. doi: 10.1038/nrrheum.2016.166

8. Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunol Rev.* 2018;281(1):138-153. doi: 10.1111/immr.12616
9. Esmailbeig M, Ghaderi A. Interleukin-18: A regulator of cancer and autoimmune diseases. *Eur Cytokine Netw.* 2017;28(4):127-140. doi: 10.1684/ecr.2018.0401
10. Harel M, Fauteux-Daniel S, Girard-Guyonvarc'h C, Gabay C. Balance between interleukin-18 and interleukin-18 binding protein in auto-inflammatory diseases. *Cytokine.* 2022;150:155781. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155781
11. Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in health and disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):649. doi: 10.3390/ijms20030649
12. Sun SC. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(9):545-558. doi: 10.1038/nri.2017.52
13. Nakanishi K. Unique action of interleukin-18 on T cells and other immune cells. *Front Immunol.* 2018;9:763. doi: 10.3389/fimmu.2018.00763
14. Plater-Zyberk C, Joosten LA, Helsen MM, Sattouet-Roche P, Siegfried C, Alouani S, et al. Therapeutic effect of neutralizing endogenous IL-18 activity in the collagen-induced model of arthritis. *J Clin Invest.* 2001;108(12):1825-1832. doi: 10.1172/JCI12097
15. Naftali T, Novick D, Gabay G, Rubinstein M, Novis B. Interleukin-18 and its binding protein in patients with inflammatory bowel disease during remission and exacerbation. *Isr Med Assoc J.* 2007;9(7):504-508.
16. Formanowicz D, Wanic-Kossowska M, Pawliczak E, Radom M, Formanowicz P. Usefulness of serum interleukin-18 in predicting cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease – systems and clinical approach. *Sci Rep.* 2015;5:18332. doi: 10.1038/srep18332
17. Niu XL, Huang Y, Gao YL, Sun YZ, Han Y, Chen HD, et al. Interleukin-18 exacerbates skin inflammation and affects microabscesses and scale formation in a mouse model of imiquimod-induced psoriasis. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(6):690-698. doi: 10.1097/CM9.0000000000000140
18. Millward JM, Løbner M, Wheeler RD, Owens T. Inflammation in the central nervous system and Th17 responses are inhibited by IFN- γ -Induced IL-18 binding protein. *J Immunol.* 2010;185(4):2458-2466. doi: 10.4049/jimmunol.0902153
19. Kawayama T, Okamoto M, Imaoka H, Kato S, Young HA, Hoshino T. Interleukin-18 in pulmonary inflammatory diseases. *J Interferon Cytokine Res.* 2012;32(10):443-449. doi: 10.1089/jir.2012.0029
20. Mohan C, Assassi S. Biomarkers in rheumatic diseases: How can they facilitate diagnosis and assessment of disease activity? *BMJ.* 2015;351:h5079. doi: 10.1136/bmj.h5079
21. Yasin S, Fall N, Brown RA, Henderlight M, Canna SW, Girard-Guyonvarc'h C, et al. IL-18 as a biomarker linking systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(2):361-366. doi: 10.1093/rheumatology/kez282
22. Koga T, Sumiyoshi R, Furukawa K, Sato S, Migita K, Shimizu T, et al. Interleukin-18 and fibroblast growth factor 2 in combination is a useful diagnostic biomarker to distinguish adult-onset Still's disease from sepsis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):108. doi: 10.1186/s13075-020-02200-4
23. Inoue N, Shimizu M, Tsunoda S, Kawano M, Matsumura M, Yachie A. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol.* 2016;169:8-13. doi: 10.1016/j.clim.2016.05.010
24. Hinz T, Kessel C, Hinz CH, Seibert J, Gram H, Foell D. A dysregulated interleukin-18-interferon- γ -CXCL9 axis impacts treatment response to canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(11):5165-5174. doi: 10.1093/rheumatology/keab113
25. Satış H, Özger HS, Aysert Yıldız P, Hızal K, Gulbahar Ö, Erbaş G, et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine.* 2021;137:155302. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155302
26. Kerget B, Kerget F, Aksakal A, Aşkın S, Sağlam L, Akgün M. Evaluation of alpha defensin, IL-1 receptor antagonist, and IL-18 levels in COVID-19 patients with macrophage activation syndrome and acute respiratory distress syndrome. *J Med Virol.* 2021;93(4):2090-2098. doi: 10.1002/jmv.26589
27. Chen PK, Lan JL, Huang PH, Hsu JL, Chang CK, Tien N, et al. Interleukin-18 is a potential biomarker to discriminate active adult-onset Still's disease from COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12:719544. doi: 10.3389/fimmu.2021.719544
28. Mende R, Vincent FB, Kandane-Rathnayake R, Koelmeyer R, Lin E, Chang J, et al. Analysis of serum interleukin (IL)-1 β and IL-18 in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2018;9:1250. doi: 10.3389/fimmu.2018.01250
29. Umare V, Pradhan V, Nath S, Rajadhyaksha A, Ghosh K, Nadkarni AH. Impact of functional IL-18 polymorphisms on genetic predisposition and diverse clinical manifestations of the disease in Indian SLE patients. *Lupus.* 2019;28(4):545-554. doi: 10.1177/0961203319834677
30. Jafari-Nakhjavani MR, Abedi-Azar S, Nejati B. Correlation of plasma interleukin-18 concentration and severity of renal involvement and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Nephropathol.* 2016;5(1):28-33. doi: 10.1517/jnp.2016.05
31. Hirooka Y, Nozaki Y. Interleukin-18 in inflammatory kidney disease. *Front Med.* 2021;8:639103. doi: 10.3389/fmed.2021.639103
32. Ruchakorn N, Ngamjanyaporn P, Suangtama T, Kafaksom T, Polpanumas C, Petpisit V, et al. Performance of cytokine models in predicting SLE activity. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):287. doi: 10.1186/s13075-019-2029-1
33. Xiang M, Feng Y, Wang Y, Wang J, Zhang Z, Liang J, et al. Correlation between circulating interleukin-18 level and systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):4707. doi: 10.1038/s41598-021-84170-4
34. Matsuo T, Hashimoto M, Ito I, Kubo T, Uozumi R, Furu M, et al. Interleukin-18 is associated with the presence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Scand J Rheumatol.* 2019;48(2):87-94. doi: 10.1080/03009742.2018.1477989
35. Nigrovic PA, Colbert RA, Holers VM, Ozen S, Ruperto N, Thompson SD, et al. Biological classification of childhood arthritis: Roadmap to a molecular nomenclature. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(5):257-269. doi: 10.1038/s41584-021-00590-6
36. Насонов ЕЛ, Фейст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(6):645-665. [Nasonov EL, Feist E. Adult Still's disease: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(6):645-665 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-643-663
37. Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(10):603-618. doi: 10.1038/s41584-018-0081-x
38. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol.* 2018;13:27-49. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043625
39. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:119. doi: 10.3389/fimmu.2019.00119
40. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: Recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(1):5-17. doi: 10.1093/rheumatology/ky006
41. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med.* 2020;383:2255-2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131
42. Weatherhead JE, Clark E, Vogel TP, Atmar RL, Kulkarni PA. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: Dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6194-6197. doi: 10.1172/JCI145301

43. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
44. Vora SM, Lieberman J, Wu H. Inflammasome activation at the crux of severe COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021 Aug 9; 1-10. doi: 10.1038/s41577-021-00588-x
45. Rodrigues TS, de Sá KSG, Ishimoto AY, Becerra A, Oliveira S, Almeida L, et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *J Exp Med*. 2021;218(3):e20201707. doi: 10.1084/jem.20201707
46. Pan P, Shen M, Yu Z, Ge W, Chen K, Tian M, et al. SARS-CoV-2 N protein promotes NLRP3 inflammasome activation to induce hyperinflammation. *Nat Commun*. 2021;12(1):4664. doi: 10.1038/s41467-021-25015-6
47. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: A rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233-1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5
48. Shiga T, Nozaki Y, Tomita D, Kishimoto K, Hirooka Y, Kinoshita K, et al. Usefulness of interleukin-18 as a diagnostic biomarker to differentiate adult-onset Still's disease with/without macrophage activation syndrome from other secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Front Immunol*. 2021;12:750114. doi: 10.3389/fimmu.2021.750114
49. Chi H, Liu D, Sun Y, Hu Q, Liu H, Cheng X, et al. Interleukin-37 is increased in adult-onset Still's disease and associated with disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):54. doi: 10.1186/s13075-018-1555-6
50. Ho C, Yao X, Tian L, Li FY, Podoltsev N, Xu ML. Marrow assessment for hemophagocytic lymphohistiocytosis demonstrates poor correlation with disease probability. *Am J Clin Pathol*. 2014;141(1):62-71. doi: 10.1309/AJCPMD5TJEFOOVBW
51. Weiss ES, Girard-Guyonvarc'h C, Holzinger D, de Jesus AA, Tariq Z, Picarsic J, et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome. *Blood*. 2018;131(13):1442-1455. doi: 10.1182/blood-2017-12-820852
52. Gao Z, Wang Y, Wang J, Zhang J, Wang Z. Soluble ST2 and CD163 as potential biomarkers to differentiate primary hemophagocytic lymphohistiocytosis from macrophage activation syndrome. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1):e2019008. doi: 10.4084/MJHID.2019.008
53. Mazodier K, Marin V, Novick D, Farnarier C, Robitail S, Schleinitz N, et al. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome. *Blood*. 2005;106(10):3483-3489. doi: 10.1182/blood-2005-05-1980
54. Shimizu M, Yokoyama T, Yamada K, Kaneda H, Wada H, Wada T, et al. Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1645-1653. doi: 10.1093/rheumatology/keq133
55. Takada H, Ohga S, Mizuno Y, Nomura A, Hara T. Increased IL-16 levels in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(9):567-573. doi: 10.1097/01.mph.0000134465.86671.2e
56. Honda K, Ohga S, Takada H, Nomura A, Ohshima K, Kinukawa N, et al. Neuron-specific enolase in hemophagocytic lymphohistiocytosis: A potential indicator for macrophage activation? *Int J Hematol*. 2000;72(1):55-60.
57. de Jesus AA, Hou Y, Brooks S, Malle L, Biancotto A, Huang Y, et al. Distinct interferon signatures and cytokine patterns define additional systemic autoinflammatory diseases. *J Clin Invest*. 2020;130(4):1669-1682. doi: 10.1172/JCI129301
58. Mizuta M, Shimizu M, Inoue N, Nakagishi Y, Yachie A. Clinical significance of serum CXCL9 levels as a biomarker for systemic juvenile idiopathic arthritis associated macrophage activation syndrome. *Cytokine*. 2019;119:182-187. doi: 10.1016/j.cyto.2019.03.018
59. Shimizu M, Nakagishi Y, Inoue N, Mizuta M, Ko G, Saikawa Y, et al. Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2015;160(2):277-281. doi: 10.1016/j.clim.2015.06.005
60. Takakura M, Shimizu M, Irabu H, Sakumura N, Inoue N, Mizuta M, et al. Comparison of serum biomarkers for the diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2019;208:108252. doi: 10.1016/j.clim.2019.108252
61. Jinkawa A, Shimizu M, Nishida K, Kaneko S, Usami M, Sakumura N, et al. Cytokine profile of macrophage activation syndrome associated with Kawasaki disease. *Cytokine*. 2019;119:52-56. doi: 10.1016/j.cyto.2019.03.001
62. Takada H, Ohga S, Mizuno Y, Suminoe A, Matsuzaki A, Ihara K, et al. Oversecretion of IL-18 in haemophagocytic lymphohistiocytosis: A novel marker of disease activity. *Br J Haematol*. 1999;106(1):182-189. doi: 10.1046/j.1365-2141.1999.01504.x
63. Wada T, Muraoka M, Yokoyama T, Toma T, Kanegane H, Yachie A. Cytokine profiles in children with primary Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(7):E46-E48. doi: 10.1002/pbc.24480
64. Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, Nakagishi Y, Yachie A. Characteristic elevation of soluble TNF receptor II : I ratio in macrophage activation syndrome with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2018;191(3):349-355. doi: 10.1111/cei.13026
65. Chen Y, Wang J, Liu C, Su L, Zhang D, Fan J, et al. IP-10 and MCP-1 as biomarkers associated with disease severity of COVID-19. *Mol Med*. 2020;26(1):97. doi: 10.1186/s10020-020-00230-x
66. Kessel C, Vollenberg R, Masjosthusmann K, Hinze C, Wittkowski H, Debaugnies F, et al. Discrimination of COVID-19 from inflammation-induced cytokine storm syndromes using disease-related blood biomarkers. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(10):1791-1799. doi: 10.1002/art.41763
67. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma S, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
68. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(12):716-730. doi: 10.1038/nrrheum
69. Bossù P, Neumann D, Del Giudice E, Ciaranella A, Gloaguen I, Fantuzzi G, et al. IL-18 cDNA vaccination protects mice from spontaneous lupus-like autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(24):14181-14186. doi: 10.1073/pnas.2336094100
70. Lee YH, Song GG. Circulating interleukin-18 level in systemic lupus erythematosus. *J Rheum Dis*. 2020;27(2):110-115.
71. Kawashima M, Yamamura M, Tanai M, Yamauchi H, Tanimoto T, Kurimoto 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(3):550-560. doi: 10.1002/1529-0131(200103)44:3<550::AID-ANR103>3.0.CO;2-5
72. Amerio P, Frezzolini A, Abeni D, Teofoli P, Girardelli CR, De Pittà O, et al. Increased IL-18 in patients with systemic lupus erythematosus: Relations with Th-1, Th-2, pro-inflammatory cytokines and disease activity. IL-18 is a marker of disease activity but does not correlate with pro-inflammatory cytokines. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(4):535-538.
73. Robak E, Woźniacka A, Sysa-Jedrzejowska A, Stepień H, Robak T. Circulating angiogenesis inhibitor endostatin and positive endothelial growth regulators in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002;11(6):348-355. doi: 10.1191/0961203302lu1990a
74. Calvani N, Richards HB, Tucci M, Pannarale G, Silvestris F. Up-regulation of IL-18 and predominance of a Th1 immune

- response is a hallmark of lupus nephritis. *Clin Exp Immunol*. 2004;138(1):171-178. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02588.x
75. Park MC, Park YB, Lee SK. Elevated interleukin-18 levels correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2004;23(3):225-229. doi: 10.1007/s10067-004-0867-x
 76. Tso TK, Huang WN, Huang HY, Chang CK. Relationship of plasma interleukin-18 concentrations to traditional and non-traditional cardiovascular risk factors in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(9):1148-1153. doi: 10.1093/rheumatology/kei082
 77. Tso TK, Huang WN, Huang HY, Chang CK. Elevation of plasma interleukin-18 concentration is associated with insulin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(4):207-212. doi: 10.1191/0961203306lu2284oa
 78. Lit LC, Wong CK, Li EK, Tam LS, Lam CW, Lo YM. Elevated gene expression of Th1/Th2 associated transcription factors is correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2007;34(1):89-96.
 79. Xu Q, Tin SK, Sivalingam SP, Thumboo J, Koh DR, Fong KY. Interleukin-18 promoter gene polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: Association with CC genotype at position -607. *Ann Acad Med Singap*. 2007;36(2):91-95.
 80. Chen DY, Hsieh CW, Chen KS, Chen YM, Lin FJ, Lan JL. Association of interleukin-18 promoter polymorphisms with WHO pathological classes and serum IL-18 levels in Chinese patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2009;18(1):29-37. doi: 10.1177/0961203308094559
 81. Панафидина ТА, Попкова ГВ, Алекберова ЗС, Мач ЭС, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Интерлейкин-18 при системной красной волчанке: связь с клиническими проявлениями заболевания и атеросклеротическим поражением сосудов. *Терапевтический архив*. 2008;80(5):41-46. [Panafidina TA, Popkova GV, Alekberova ZS, Mach ES, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Interleukin-18 in systemic lupus erythematosus: Link with clinical symptoms and vascular atherosclerosis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2008;80(5):41-46 (In Russ.)].
 82. Lee HT, Chen WS, Sun KH, Chou CT, Tsai CY. Increased spontaneous but decreased mitogen-stimulated expression and excretion of interleukin 18 by mononuclear cells in patients with active systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(9):1910-1916. doi: 10.3899/jrheum.081197
 83. Favilli F, Anzilotti C, Martinelli L, Quattroni P, De Martino S, Pratesi F, et al. IL-18 activity in systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:301-309. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04742.x
 84. Hu D, Liu X, Chen S, Bao C. Expressions of IL-18 and its binding protein in peripheral blood leukocytes and kidney tissues of lupus nephritis patients. *Clin Rheumatol*. 2010;29(7):717-721. doi: 10.1007/s10067-010-1386-6
 85. Novick D, Elbirt D, Miller G, Dinarello CA, Rubinstein M, Sthoeger ZM. High circulating levels of free interleukin-18 in patients with active SLE in the presence of elevated levels of interleukin-18 binding protein. *J Autoimmun*. 2010;34(2):121-126. doi: 10.1016/j.jaut.2009.08.002
 86. Hermansen ML, Hummelshøj L, Lundsgaard D, Hornum L, Keller P, Fleckner J, et al. Increased serum β 2-microglobulin is associated with clinical and immunological markers of disease activity in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2012;21(10):1098-1104. doi: 10.1177/0961203312447668
 87. Migliorini P, Anzilotti C, Pratesi F, Quattroni P, Bargagna M, Dinarello CA, et al. Serum and urinary levels of IL-18 and its inhibitor IL-18BP in systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw*. 2010;21(4):264-271. doi: 10.1684/ecn.2010.0210
 88. Koenig KF, Groeschl I, Pesickova SS, Tesar V, Eisenberger U, Trendelenburg M. Serum cytokine profile in patients with active lupus nephritis. *Cytokine*. 2012;60(2):410-416. doi: 10.1016/j.cyt.2012.07.004
 89. Liu X, Bao C, Hu D. Elevated interleukin-18 and skewed Th1:Th2 immune response in lupus nephritis. *Rheumatol Int*. 2012;32(1):223-229. doi: 10.1007/s00296-010-1609-9
 90. Sahebari M, Rezaieyazdi Z, Nakhjavani MJ, Hatef M, Mahmoudi M, Akhlaghi S. Correlation between serum concentrations of soluble Fas (CD95/Apo-1) and IL-18 in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2012;32(3):601-606. doi: 10.1007/s00296-010-1633-9
 91. Shimizu C, Fujita T, Fuke Y, Ito K, Satomura A, Matsumoto K, et al. High circulating levels of interleukin-18 binding protein indicate the severity of glomerular involvement in systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):73-79. doi: 10.1007/s10165-011-0471-2
 92. Aghdashi M, Aribi S, Salami S. Serum levels of IL-18 in Iranian females with systemic lupus erythematosus. *Med Arch*. 2013;67(4):237-240. doi: 10.5455/medarch.2013.67.237-240
 93. Hatef MR, Sahebari M, Rezaieyazdi Z, Nakhjavani MR, Mahmoudi M. Stronger correlation between interleukin 18 and soluble Fas in lupus nephritis compared with mild lupus. *ISRN Rheumatol*. 2013;2013:850851. doi: 10.1155/2013/850851
 94. Song L, Qiu F, Fan Y, Ding F, Liu H, Shu Q, et al. Glucocorticoid regulates interleukin-37 in systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):111-117. doi: 10.1007/s10875-012-9791-z
 95. Sigdel KR, Duan L, Wang Y, Hu W, Wang N, Sun Q, et al. Serum cytokines Th1, Th2, and Th17 expression profiling in active lupus nephritis-IV: From a Southern Chinese Han population. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:4927530. doi: 10.1155/2016/4927530
 96. Wu CY, Yang HY, Yao TC, Liu SH, Huang JL. Serum IL-18 as biomarker in predicting long-term renal outcome among pediatric-onset systemic lupus erythematosus patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e5037. doi: 10.1097/MD.0000000000005037
 97. Petrackova A, Smrzova A, Gajdos P, Schubertova M, Schneidrová P, Kromer P, et al. Serum protein pattern associated with organ damage and lupus nephritis in systemic lupus erythematosus revealed by PEA immunoassay. *Clin Proteomics*. 2017;14:32. doi: 10.1186/s12014-017-9167-8
 98. Italiani P, Manca ML, Angelotti F, Melillo D, Pratesi F, Puxeddu I, et al. IL-1 family cytokines and soluble receptors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):27. doi: 10.1186/s13075-018-1525-z
 99. Liang R, Zheng L, Ji T, Zheng J, Liu J, Yuan C, et al. Elevated serum free IL-18 in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus patients with seizure disorders. *Lupus*. 2022;31(2):187-193. doi: 10.1177/09612033211069853
 100. Volin MV, Koch AE. Interleukin-18: A mediator of inflammation and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *J Interferon Cytokine Res*. 2011;31(10):745-751. doi: 10.1089/jir.2011.0050
 101. Vasilev G, Manolova I, Ivanova M, Stanilov I, Miteva L, Stanilova S. The role of IL-18 in addition to Th17 cytokines in rheumatoid arthritis development and treatment in women. *Sci Rep*. 2021;11(1):15391. doi: 10.1038/s41598-021-94841-x
 102. Nozaki Y, Ri J, Sakai K, Niki K, Kinoshita K, Funauchi M, et al. Inhibition of the IL-18 receptor signaling pathway ameliorates disease in a murine model of rheumatoid arthritis. *Cells*. 2019;9(1):11. doi: 10.3390/cells9010011
 103. Akiyama M, Kaneko Y. Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Autoimmun Rev*. 2022;21(5):103056. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103056
 104. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175-187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
 105. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419

106. Chiossone L, Audonnet S, Chetaille B, Chasson L, Farnarier C, Berda-Haddad Y, et al. Protection from inflammatory organ damage in a murine model of hemophagocytic lymphohistiocytosis using treatment with IL-18 binding protein. *Front Immunol.* 2012;3:239. doi: 10.3389/fimmu.2012.00239
107. Girard-Guyonvarc'h C, Palomo J, Martin P, Rodriguez E, Troccaz S, Palmer G, et al. Unopposed IL-18 signaling leads to severe TLR9-induced macrophage activation syndrome in mice. *Blood.* 2018;131(13):1430-1441. doi: 10.1182/blood-2017-06-789552
108. Gabay C, Fautrel B, Rech J, Spertini F, Feist E, Kötter I, et al. Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):840-847. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212608
109. Kiltz U, Kiefer D, Braun J, Schiffrin EJ, Girard-Guyonvarc'h C, Gabay C. Prolonged treatment with Tadekinig alfa in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):e10. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214496
110. Yasin S, Solomon K, Canna SW, Girard-Guyonvarc'h C, Gabay C, Schiffrin E, et al. IL-18 as therapeutic target in a patient with resistant systemic juvenile idiopathic arthritis and recurrent macrophage activation syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(2):442-445. doi: 10.1093/rheumatology/kez284

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>