

Патогенетическое значение ИЛ-6 в лихорадочной реакции при периодической болезни

З.Т. Джндоян, Н.Г. Мартиросян

*Кафедры терапии №2, №3 ЕГМУ им. М. Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: периодическая болезнь, цитокины, интерлейкин-6, интерлейкин-1, лихорадочная реакция, терморегуляторный центр

Периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever OMIM 249100), – заболевание sui-generis, которое, согласно современным представлениям, является наследственным аутовоспалительным системным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования и определенной этнической предрасположенностью [3,13,23,34]. Периодическая болезнь характеризуется приступами лихорадки, серозитов, воспаления суставов и кожи [28]. Болезнь известна с давних времен и в основном распространена среди малочисленных народов, имеющих древнейшее происхождение (армян, евреев), и народов, проживающих на Средиземноморском побережье (арабов, турков, греков). В 1997г. был обнаружен ген ПБ (MEFV), локализованный в коротком плече 16-й хромосомы (16p 13.3). Обрела на себя внимание высокая частота гетерозиготного носительства MEFV среди этнических групп риска [12].

Доказано, что возникновению болезней аутовоспалительной, аутоиммунной природы способствует дисбаланс между про- и противовоспалительными интерлейкинами [7-9,20,32]. Реализация генетического дефекта ПБ (мутация пирина) опосредована путем секреции ИЛ-1 и активации Т-хелперов, что в свою очередь приводит к дисбалансу синтеза провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-4, рецепторный антагонист интерлейкина-1–РАИЛ-1) интерлейкинов [8,26, 35,36]. При этом важную роль в развитии амилоидоза при ПБ играет неконтролируемая секреция макрофагами (моноцитами крови) значительных количеств ИЛ-6 и ИЛ-1, которые являются медиаторами синтеза сывороточного предшественника белка амилоидных фибрилл SAA гепатоцитами, нейтрофилами и

фибробластами [1,22,26,36]. Неоспорима роль ИЛ-6 и в развитии стрессовой реакции [31], лежащей в основе патогенеза ПБ.

На современном этапе система цитокинов характеризует один из самых важных механизмов развития лихорадки. Некоторые цитокины, в основном ИЛ-6, оказывают пирогенное действие как у человека, так и у животных.

Лихорадочная реакция является ведущим и обязательным симптомом пароксизмов ПБ. Она в большинстве случаев проявляется в первые месяцы заболевания, в редких случаях высокие цифры лихорадки развиваются в течение года. Лихорадочная реакция имеет приступообразный характер, возникает внезапно, часто с ознобом. Температура быстро повышается, в течение 2-4 часов достигает своего максимума (39-40°) и держится в среднем до 8 часов, затем наступает быстрое (реже медленное) ее снижение до нормальных величин.

Данная реакция настолько характерна для ПБ, что ряд авторов считали целесообразным выделить ее как отдельную клиническую (лихорадочную) форму ПБ.

Лихорадка наблюдалась почти у всех наших обследованных больных (98,8 %), редкие случаи ее отсутствия связаны с прекращением или с abortивным течением приступов в связи с развитием амилоидоза. При сопоставлении интенсивности лихорадочной реакции и уровня ИЛ-6 нами выявлена прямая положительная корреляционная связь.

Природа лихорадки при ПБ является сложной проблемой, неразрешенной до настоящего времени. Противоречивые мнения о природе лихорадки, предложенные на начальном этапе изучения ПБ различными авторами, послужили поводом для формирования представлений об этиохоланолоновой концепции ПБ. Неслучайно, что на роль этиохоланолона в генезе лихорадки при ПБ указывали различные зарубежные авторы и армянские ученые уже в первых публикациях [2,10,21,27]. Однако в связи с противоречивостью данных вышеуказанных авторов этиохоланолоновая теория как бы отошла на задний план и несколько потеряла свою актуальность.

Известно, что возникновение неинфекционной лихорадки теснейшим образом связана с определенными источниками и условиями образования эндогенных пирогенов в самом организме. Есть мнение, что причиной возникновения неинфекционной лихорадки являются пирогенные вещества, образующиеся при повышении концентрации некоторых стероидных гормонов (этиохоланолон, 11-кетопрогнанолон) и при повреждении клеточно-тканевых структур самого организма [4,16,33]. Авторы считают, что источником образования эндогенных

пирогенов клеточно-тканевого происхождения являются полиморфноядерные лейкоциты, иммунологические реакции при неинфекционных, аллергических, воспалительных состояниях.

В связи с этим надо отметить, что ряд авторов [4] считают ПБ болезнью лейкоцитарных гранул с тенденцией к дегрануляции лейкоцитов и выделению пирогенных факторов. Другие считают, что ПБ – это иммунодефицитное состояние с нарушением клеточного иммунитета и гиперактивностью гуморального иммунитета, результатом которой является образование комплекса антиген–антитело, фагоцитоз иммунных комплексов, являющихся индуктором синтеза пирогенов мононуклеарными фагоцитами [2,10,21, 27].

Однако, исходя из современной общепризнанной концепции ПБ, большинство авторов считают, что ПБ – интерлейкинзависимое заболевание с нарушением межклеточной сигнализации лимфоцитов и с явным дисбалансом противо- и/или провоспалительных интерлейкинов, имеющих пирогенный эффект. Наряду с этим установлено, что источником образования и выделения пирогенов являются нейтрофильные гранулоциты, моноциты, фиксированные макрофаги (перитонеальные, альвеолярные, печеночные или Купферовские клетки) и макрофаги селезенки и лимфатических узлов [16,17,33].

Учитывая вышеизложенное и исходя из того, что ИЛ-6 является продуктом тканевых макрофагов, необходимо выяснить механизм лихорадочной реакции, иммунорегуляции и воспаления. Становится ясным выявление важного патогенетического значения ИЛ-6 в лихорадочной реакции при ПБ. Проявление указанной реакции, на наш взгляд, связано также с влиянием ИЛ-6 на терморегуляторный центр гипоталамуса путем воздействия на метаболизм простагландина E₁, который является блокатором фермента фосфодиэстеразы, разрушающей универсальный регулятор энергетики и функциональной активности клетки–цАМФ и лимитирующей аккумуляцию его в нервных клетках. Аккумуляция цАМФ в нервных клетках является конечным звеном медиации лихорадочной реакции [16,33], что возможно и при ПБ. Наряду с этим ИЛ-6 модулирует лихорадочную реакцию посредством усиленного выделения лизосомальных ферментов и пирогенных веществ из полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов.

Исходя из этого, несомненный интерес представляет механизм регуляции ИЛ-6. Считается, что естественными неспецифическими регуляторами (блокаторами) продукции ИЛ-6 являются глюкокортикоиды

(кортизол) и стероидные половые гормоны. Следовательно, характерный для ПБ гипокортизолизм и снижение уровня эстрогенов и андрогенов приводят к нарушению регуляции образования ИЛ-6 и имеют патогенетическое значение при ПБ и лихорадочной реакции при ней.

Нарушение секреции ИЛ-6 при ПБ еще больше усугубляется вследствие гиперсекреции катехоламинов [18], что по принципу прямой корреляционной связи приводит к усиленной секреции ИЛ-6.

В связи с этим необходимо подчеркнуть, что, возможно, наряду с ИЛ-6 и ИЛ-1 существенную роль в развитии лихорадочной реакции при ПБ могут играть и другие цитокины, включая γ -интерферон и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Однако предполагают, что γ -интерферон принимает участие в повышении температуры тела при инфекционной лихорадке – вирусных инфекциях, при которых, как правило, редко наблюдаются другие проявления острофазового ответа, а ФНО- α имеет существенное значение в развитии лихорадки у больных с паразитарными заболеваниями и, возможно, злокачественными новообразованиями [14,17,30]. Получены также данные, что ФНО- α вызывает гипертермию как за счет непосредственного влияния на выработку простагландина E_2 гипоталамусом, так и за счет стимуляции ИЛ-6 и ИЛ-1. Принципиально важно подчеркнуть синергическое действие ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α . Установлено стимулирующее влияние ИЛ-1 на секрецию ИЛ-6, а последний в силу своей двойственной роли (про- и/или противовоспалительной) подавляет выработку ИЛ-1 и ФНО- α . Итак, ИЛ-6, являясь по своему действию типичным провоспалительным цитокином, оказывает также противовоспалительное действие, ограничивая выработку других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО- α). Таким образом, ИЛ-6 как бы завершает формирование воспалительного процесса и, в частности, на наш взгляд, лихорадочной реакции при ПБ. Из сказанного логично предположить, что при длительном хроническом воспалении ПБ проявляются взаиморегулирующие синергические и антагонистические связи между ИЛ-6 и ИЛ-1, ФНО- α .

Итак, вышеизложенные данные свидетельствуют об участии как ИЛ-6, так и ИЛ-1 в генезе лихорадочной реакции ПБ. Однако убеждающие факты о гиперпродукции этиохоланолонa, полученные армянскими исследователями на начальном этапе изучения проблемы ПБ [2,10, 27], позволили нам в патогенетическое звено лихорадки включить и проявление гиперэтиохоланолонемии. Этиохоланолон, ИЛ-6 и ИЛ-1 обладают способностью как непосредственно действовать на

терморегуляторные центры гипоталамуса, так и посредством повышения проницаемости клеточных мембран приводить к выбросу пирогенных веществ, что на фоне лабильности терморегуляторных центров и генетически детерминированной программы воспаления ПБ может привести к запуску лихорадочной реакции.

Феномен ремиссии пароксизмов на фоне беременности подтверждает участие ИЛ-6 и ИЛ-1 в генезе лихорадочной реакции ПБ. Следует отметить, что во время беременности у больных ПБ женщин происходит перестройка иммуногормональной системы организма вследствие выработки фето-плацентарным комплексом большого количества естественных неспецифических ингибиторов ИЛ-6 и ИЛ-1 (эстрогены, кортизол) [14,17,31]. Наряду с этим описаны и частично охарактеризованы специфические ингибиторы активности ИЛ-6 и ИЛ-1 во время беременности (*уромедулин*). Следует отметить, что в надпочечниках плода уже в первом триместре беременности и к концу фетальной жизни секреция гормонов возрастает в три раза [14], вилочковая железа плода становится структурно и функционально зрелым органом, повышается в крови концентрация Т-супрессоров [11,19], играющих важную роль в патогенезе ряда аутовоспалительных заболеваний, в частности ПБ [2,10]. В связи с этим можно предположить, что появление специфических и увеличение неспецифических ингибиторов ИЛ-6 и ИЛ-1 при беременности у больных ПБ приводят к подавлению лихорадочной реакции и воспалительного действия указанных интерлейкинов и что вышеуказанные ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-1 выступают в качестве иммунорегуляторов воспалительных процессов при ПБ и, в частности, лихорадочной реакции при ней.

Косвенным подтверждением нашего предположения о важном значении вышеуказанных факторов в генезе лихорадки при ПБ служит описанная в литературе эффективность применения эстрогенов при ПБ, особенно у женщин [2,19]. Авторы считают, что эффективность лечения эстрогенами (ингибиторами ИЛ-6) обусловлена не только их противовоспалительным, но и антипирогенным действием, так как они ослабляют лихорадочную реакцию, вызванную этиохоланолоном, и, на наш взгляд, ИЛ-6. В пользу мнения о важной роли ИЛ-6 в генезе лихорадки при ПБ говорит факт применения в настоящее время для лечения ряда аутовоспалительных заболеваний (имеющих общие с ПБ клиничко-патогенетические признаки) препаратов, блокирующих рецепторы ИЛ-6 [25,29,37]. Ряд авторов считают, что информативность показателей ИЛ-6 при системной воспалительной реакции выше, чем показателей других провоспалительных интерлейкинов [5,6,15]. Более

того, ряд авторов, занимающихся проблемой ПБ, считают ИЛ-6 главным маркером в патогенезе ПБ и лихорадочной реакции при ней [23,24].

Таким образом, анализ литературных данных и выявленная нами прямая положительная корреляционная связь между интенсивностью лихорадочной реакции и показателями ИЛ-6 у больных ПБ, свидетельствуют о патогенетической значимости ИЛ-6 при ПБ и лихорадочной реакции при ней.

Поступила 20.04.12

ԻԼ-6-ի ախտածագումնային դերը պարբերական հիվանդության ժամանակ տենդային ռեակցիայի ձևավորման մեջ

Զ.Տ. Զնդոյան, Ն.Հ. Մարտիրոսյան

Պարբերական հիվանդությունը (ՊՀ) ինքնաբերական ժառանգական հիվանդություն է, որը փոխանցվում է աուտոսոմ-ռեցեսիվ ճանապարհով և ախտահարում է որոշ էթնիկական խմբերի ներկայացուցիչներին: ՊՀ նոպաների ժամանակ պարտադիր դիտվում է ջերմային ռեակցիա: Որոշ ցիտոկիններ, հիմնականում ԻԼ-6-ը, ունեն պիրոգեն ազդեցություն ինչպես մարդու, այնպես էլ կենդանիների մոտ: Գրականության տվյալները և մեր կողմից հայտնաբերված ուղիղ դրական համահարաբերակցությունը ջերմային ռեակցիայի ինտենսիվության և ԻԼ-6-ի ցուցանիշների միջև ՊՀ-ով հիվանդների մոտ վկայում են ԻԼ-6-ի կարևոր նշանակության մասին ՊՀ-ի և ջերմային ռեակցիայի ախտածագման մեջ:

The pathogenetic role of IL-6 in fever reaction in familial Mediterranean fever

Z.T. Jndoyan, N.H. Martirosyan

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autoinflammatory autosomal recessive disease with definite ethnic predisposition. Fever is the main symptom during attacks of FMF. Some cytokines, particularly IL-6, have pyrogenic effect both in human and animals. According to several authors and the results of our research, which revealed positive correlations between fever and levels of IL-6, suggest the important pathogenetic role of IL-6 in FMF and fever in FMF.

Литература

1. *Եզանյան Գ.Ա.* Պարբերական հիվանդության նոպաների ախտածագման և ամփոփողի զարգացման նոր վարկած: «Արյուն» հանդես 2005; 1 (1): 80-85. էջ
2. *Айвазян А.А.* Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
3. *Айвазян А.А.* Разработка эффекторных методов диагностики и лечения ПБ. Автореф. дис.... докт.мед.наук, Ереван, 2004.
4. *Арутюнян В.М., Акопян Г.С.* Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). М., 2000.

5. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления. Цитокины и воспаление, 2008, т. 1,7, с. 16-24.
6. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. и др. Варианты развития острого системного воспаления. Цитокины и воспаление, 2008, т. 2, 7, с. 9-17.
7. Жданов Г.Н. Иммунологические критерии в прогнозировании течения и исхода ишемического инсульта. Неврологический журнал, 2005, т. 10,1, с. 19-21.
8. Железников Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. Цитокины и воспаление, 2009, т. 8, 1, с. 10-17.
9. Кузьмина Н., Федоров Е. и др. Аутовоспалительные заболевания у детей. Педиатрическая ревматология, 2009, 1, с. 105-110.
10. Назаретян Э.Е., Овсепян Л.А. Роль некоторых факторов воспаления в патогенезе ПБ. Мед.наука Армении НАН РА, 2009, т. XLIX, 3, с. 28-43.
11. Приходько О.Б., Ландышев Ю.С., Романцова Е.Б. Клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы в различные периоды беременности. Пульмонология, 2005, 1, с. 73-76.
12. Рамеев В.В., Симонян А.Х., Саркисова И.А. и др. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные заболевания. Клиницист, 2008, 2, с. 6-15.
13. Саркисян Т., Айрапетян А. и др. Перспективы ДНК-диагностики наследственной патологии на примере ПБ. Мед. наука Армении НАН РА, 2001, т. XLI, 2, с. 31-37.
14. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии. Иммунология, 2001, 4, с. 4-6.
15. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Системное воспаление как иммунопатологический феномен. Цитокины и воспаление, 2002, т. 2, 1, с. 17-22.
16. Черешнев В.А., Юшков Б.Г. Патофизиология, М., 2001.
17. Шварц В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином-6. Цитокины и воспаление, 2009, т. 3, 8, с. 3-10.
18. Barakat M. et al. Plasma dopamine β -hydroxylase: rapid-test for recurrent hereditary polyserositis. Lancet, 1988; 2(8623): 1280-1283.
19. Ben-Chetrit E., Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. Ann. Rheum. Dis., 2003; 62(10): 916-919.
20. Cacabelos R., Fernander I. Molecular genetics of Alzheimers disease and aging. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol., 2005; 27, suppl.A:1-573.
21. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. Acta Biol.Med., Ateneo Parmense, 2004; 75: 92-99.
22. Goldbach R.M., Kastner L. Autoinflammation. The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory disease and implications for common illnesses. J. of Allergy and Clinical Immunology, 2009; 124(6): 1141-1149.
23. Haddad J.J. The role of inflammatory cytokines and NF-KB/MAPK signaling pathways in the evolution of familial Mediterranean fever: Current clinical perspectives and potential therapeutic approaches. J. Cellular Immunology, 2009; 260(1): 6-13.
24. Heinrich P.C., Behrmann I., Haan S. et al. Principles of interleukin(IL)-6-type cytokine signaling and its regulation. Biochem. J., 2003; 374: 1-20.
25. Illei G.G., Shirota Y., Yarboro C.H. et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. Arthritis Rheum., 2010; 62: 542-552.
26. Karahan Z.C., Ozturk A., Akar E., Akar N. Interleukin-6 (IL-6) – 174 G/C polymorphism in familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis, J. Nephrol., 2005;18(5): 582-584.

27. *Korkmaz C.* Is there a hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in patients with Familial Mediterranean Fever? *Clin. Rheumatol.*, 2006; 25(4): 606-607.
28. *Moser C., Pohl G., Haslinger I. et al.* Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009; 24: 676-678.
29. *Ohsugi Y.* Recent advances in immunopathophysiology of interleukin-6: an innovative therapeutic drug, Tocilizumab (recombinant humanized anti-human interleukin-6 receptor antibody), unveils the mysterious etiology of immune-mediated inflammatory diseases. *Biol. Pharm. Bull.*, 2007; 30(11): 2001-2006.
30. *Papnicolaou D.A., Tsigos C., Oldfield E.H., Chrousos G.P.* Acute glucocorticoid deficiency is associated with plasma elevations of interleukin-6: does the latter participate in the symptomatology of the steroid withdrawal syndrome and adrenal insufficiency? *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1996; 81: 2303-2306.
31. *Papnicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagas S.C., Chrousos G.P.* The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann. Intern. Med.*, 1998; 128(2): 127-137.
32. *Rabinovitch E., Livneh A., Langevitz P. et al.* Familial Mediterranean fever gene (MEFV) mutations and rheumatoid arthritis: a severe combination. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2002, 20 (Suppl.26): A16.
33. *Rothwell N.J.* CNS regulation of thermogenesis. *Crit. Rev. Neurobiol.*, 1994; 8(1-2): 1-10.
34. *Sarkisian T., Ayrapetyan H.* Familial Mediterranean fever in Armenian population. *Georgian Med. News*, 2008; 156: 105-111.
35. *Sav T., Ozbakir O.* Adrenal axis functions in patients with FMF. *Clin. Rheumatol.*, 2006; 25(6): 937.
36. *Soylu A., Turkmen M. et al.* Amyloidosis of parathyroid glands in patients with familial Mediterranean fever (abs.D-28). *Famil.Mediterran.fever. II International conference*, 3-7 May, 2000, Antalya, Turkey, p.101.
37. *Yokota S., Imagawa T., Mori M. et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*, 2008; 371: 998-1006.