

Артритогенное действие интерлейкина-6 при периодической болезни

З.Т. Джндоян

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

Ключевые слова: периодическая болезнь, интерлейкин-6, растворимый рецептор ИЛ-6 (sIL-6R), артропатии, аутовоспалительные заболевания

Периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever FMF; MIM 249 100), – наследственное аутовоспалительное системное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования и определенной этнической предрасположенностью [9]. ПБ широко распространена в Армении, поражая около 2% населения. По современным представлениям, ПБ включена в группу редких, генетически детерминированных “аутовоспалительных заболеваний”, к которым относят следующие наследственные синдромы: ПБ (FMF); синдром периодической лихорадки, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Fever Syndrome – TRAPS); гипериммуноглобулин-D-ассоциированный периодический синдром (Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome – HIDS); семейная холодовая крапивница (FCU); синдром Макл-Уэлса (MWS); мультисистемное воспалительное заболевание новорожденных (NOMID). Однако список “аутовоспалительных заболеваний” постепенно увеличивается, и современная классификация аутовоспалительных синдромов включает такие нозологические единицы, как синдром Блау, подагра, болезнь Гоше, врожденный ангионевротический отек, семейный хондрокальциноз, болезнь Херцманского-Пудлака, идиопатический легочный фиброз, болезнь Бехчета.

Термин “аутовоспаление” был предложен D.Kastner и J.O`Shea в конце XX столетия [14]. Аутовоспалительные синдромы характеризуются рядом общих патогенетических и клинических признаков. Для этих синдромов не характерно образование высоких титров специфических аутоантител или больших популяций антигенраспознающих Т-лимфоцитов.

Несмотря на генотипические отличия аутовоспалительных заболеваний, все они характеризуются наличием периодической лихорадки, воспалением серозных оболочек, боли, артритов и развитием такого осложне-

ния, как амилоидоз. Почти во всех случаях воспалительные приступы сопровождаются острофазовым ответом, нейтрофилией, массивной миграцией эффекторных клеток в очаг воспаления и изменением интерлейкинового статуса.

ПБ является самым распространенным аутовоспалительным синдромом, описанным более 70 лет назад Н.Reimann. ПБ характеризуется периодически возникающими лихорадкой и болью, обусловленными асептическим серозитом, и часто осложняется вторичным амилоидозом с преимущественным поражением почек. Заболевание встречается преимущественно в определенных этнических группах (армяне, евреи, арабы и турки). В мире зарегистрировано более 170 000 случаев ПБ, из которых 6 000 случаев – в Армении.

Артропатия весьма характерный признак ПБ. Являясь третьей по частоте проявлений ПБ, она включена в диагностические большие критерии ПБ. По данным различных авторов, частота суставных проявлений при ПБ колеблется от 40.0 до 80.2% [1,2,14,15, 21]. Частые проявления артропатии послужили поводом для обоснования некоторыми авторами ее высокой специфичности при ПБ. Более того, проявления синовита в виде изолированного течения артропатии или ее сочетания с лихорадкой рассматривались как отдельная клиническая форма заболевания. Однако, по мнению большинства авторов, выделение изолированной артралгической формы ПБ не представляется целесообразным [1,16, 20]. Весьма важно отметить, что нами не наблюдалось также ни одного больного с изолированным суставным синдромом. Наряду с этим надо отметить, что артропатия настолько характерна для ПБ, что в экспериментальной классификации артритов и ревматизма Американской ревматологической ассоциацией ПБ включена в раздел “Заболевания, с которыми часто ассоциируются артриты” под названием “Семейная средиземноморская лихорадка”. Надо отметить также, что ревматические заболевания (как сопутствующие) при ПБ встречаются значительно чаще, чем в общей популяции [1,2,17]. Кроме того, есть работы, которые свидетельствуют, что миссенс-мутация MEFV гена даже в гетерозиготном состоянии является фактором риска возникновения ревматических заболеваний [2,17].

Выраженный суставной синдром выявлен у 87% обследованных нами больных, из них в 18.2% случаев суставной синдром был первым проявлением ПБ. У 9,5% больных ПБ артропатия появилась одновременно с первым приступом болезни, а у 23,0 % – после появления классической триады ПБ.

Артропатия при ПБ протекает доброкачественно и проявляется в виде артритов, артралгий, имеющих рецидивирующий, кратковременный характер. Классические суставные атаки, как описывают израильские авторы, нами не выявлены.

Суставной синдром у наших больных анализировался по следующим клиническим параметрам: преобладание артралгии или артрита, локализация поражения, симметричность, развитие, подвижность, выраженность и, что самое главное, – параллелизм артропатии и менструального цикла. В результате этого у наших обследованных больных были выявлены характерные признаки артропатии при ПБ (таблица).

Таблица

Характерные артропатические проявления ПБ

Проявление суставного синдрома	Субъективные данные, %	Объективные данные, %
Артралгия	58.6	44.8
Артропатия без боли	10.6	6.5
Артропатия с болью	42.6	34.8
Ограничение подвижности	61.5	40.2
Летучий характер артритов	2	2
Симметрия	28.4	-
Локализация:		
а) крупные суставы	42.6	42.6
б) мелкие суставы	6.3	6.3
Совпадение артропатии с менструальным циклом	52.3	-

Как видно из таблицы, при ПБ поражаются в основном крупные суставы, редко мелкие, что сопровождается болями в суставах и ограничением подвижности. В большинстве случаев у женщин отмечалось совпадение артропатии с менструальным циклом (52.3%), причем у 23.4% из них первый приступ совпал и с менархе, и с артропатией. Между выраженностью суставного синдрома и частотой приступов ПБ выявлена положительная корреляционная связь, более выраженная у колхицинорезистентных больных ПБ и больных с амилоидозом. Выраженный суставной синдром чаще наблюдался у обследованных нами больных ПБ с мутациями M694V/V726A и M694V/M69V. Длительность течения артропатии имеет положительную корреляционную связь с интенсивностью лихорадочной реакции. При длительном течении артропатии наблюдается относительно высокая температура во время приступа.

Итак, клиническое проявление артропатии при ПБ очевидно, однако вопросы патогенеза артропатии остаются не совсем ясными. По этому вопросу в литературе накоплены данные о том, что ИЛ-6 (впрочем, как и ИЛ-1) играет важную роль в патогенезе ряда воспалительных заболеваний суставов. Показано, что он продуцируется локально в полости суставов синовиоцитами и дендритными клетками. При этом ИЛ-6 обладает способностью при культивировании с костной тканью вызывать деминерализацию костей и деградацию протеогликана хряща, участвовать в процессе ремоделирования костной ткани, ее гомеостазе, стимулируя развитие остеокластов и остеобластов [10,19, 22]. Установлена роль ИЛ-6 в патогенезе остеопороза, РА, СКВ и ряда болезней костной ткани [6,18,19]. Более того, в настоящее время установлено, что мощное влияние стероидных половых гормонов, паратгормона, дигидроксивитамина D₃ и тироксина (Т₄) на ремоделирование и гомеостаз костной ткани опосредовано их влиянием на секрецию и активность ИЛ-6 и ИЛ-1. Гормоны регулируют активность этих цитокинов, регулируя экспрессию их рецепторов [3,10, 13,18, 22].

Особенно велика роль ИЛ-6 в патогенезе остеопороза при снижении уровня стероидных половых гормонов (эстрогены, андрогены). Результаты клинических исследований указывают на усиление функции рецептора ИЛ-6 (IL-6R) в отсутствие эстрогенов. Значение ИЛ-6 для ремоделирования костной ткани при дефиците половых гормонов объясняется тем, что половые гормоны подавляют экспрессию не только ИЛ-6, но и его рецептора, а также рецептора gp-130 [3,10,19, 22].

Необходимо отметить также синергическое артритогенное действие ИЛ-6 и ИЛ-1. Особенно высокий уровень ИЛ-6 и ИЛ-1 обнаружен в синовиальной жидкости больных РА. В пользу важной роли ИЛ-6 и ИЛ-1 в процессе деструкции хрящевой ткани свидетельствуют исследования [10], которые установили, что хондроциты в условиях их стимуляции ИЛ-1 продуцируют ИЛ-6, который рассматривается ими в качестве одного из ключевых медиаторов в процессе нарушения межклеточного взаимодействия при РА. В пользу указанных данных свидетельствуют результаты наших исследований, в которых выявлена прямая корреляционная связь между повышением концентраций ИЛ-6 и sIL-6R и степенью выраженности артропатии при ПБ.

Снижение половых гормонов (эстрогены, андрогены), характерное для ПБ [1,11,12], может стимулировать секрецию ИЛ-6 и усилить его “воспалительный” эффект (в том числе и артритогенный). Аналогичное действие может оказать и явление гипокортизолизма (имеющее место при ПБ) [1,5], которое может привести к нарушению взаимосвязи (отрицательная обратная связь) между ИЛ-6 и кортизолом. Принципиально важно также характерное явление гиперпаратиреоза при ПБ [5], при котором паратгормон стимулирует продукцию ИЛ-6 [3,10,18,22].

Вышеперечисленные факты показывают, что ИЛ-6 обладает как локальными (паракринными), так и системными (эндокринными) эффектами, что сближает его с классическими гормонами. В настоящее время ИЛ-6 признан гормоном стресса и участвует в развитии стрессовой реакции [7,10,18], лежащей в основе патогенеза ПБ.

Наличие многообразных биологических эффектов ИЛ-6 (в том числе и артритогенного), важная роль этого цитокина в развитии воспаления и иммунорегуляции диктуют необходимость применения фармакологических препаратов, подавляющих секрецию ИЛ-6 или блокирующих его рецепторы. Роль цитокинов (особенно ИЛ-6) при ремоделировании костной ткани настолько существенна, что ряд авторов [4,8] на основании экспериментальных исследований пришли к выводу, что термин РА не отражает истинной сущности заболевания как в этиологическом, так и патогенетическом плане, и предлагают переименовать термин РА на новый – “цитокиногенный” артрит.

Итак, анализ собственных и литературных данных подтверждает важное значение ИЛ-6 и sIL-6R в патогенезе ПБ и артропатии при ней.

Наши выводы подтверждаются тем, что в настоящее время для лечения некоторых аутовоспалительных болезней, СКВ, миеломной болезни, ювенильного идиопатического артрита, гиперпаратиреоза и особенно ревматоидного артрита применяются препараты (Tocilizumab), способные подавлять действие ИЛ-6 путем блокады его рецепторов. Логично предположить необходимость применения указанного препарата и при ПБ, как альтернативное лечение больных ПБ, резистентных колхицину.

Поступила 20.04.12

IL-6-ի արթրիտոգեն ազդեցությունը պարբերական հիվանդության ժամանակ

Ջ.Տ. Ջնդյան

ՊՀ-ը ինքնաբերորեն ժառանգական հիվանդություն է, որը փոխանցվում է աուտոսոմ-ռեցեսիվ ճանապարհով և ախտահարում է որոշ էթնիկական խմբերի ներկայացուցիչներին: ՊՀ բնորոշ ախտանիշներից է արթրոպաթիան: Արտահայտված հոդային համախտանիշը հայտնաբերվել է մեր հետազոտած հիվանդների 87%-ի մոտ: Այդ հիվանդների մեծամասնության մոտ ախտորոշվել են MEFV գենի M694V/V726A և M694V/V726A մուտացիաներ: ՊՀ ժամանակ հիմնականում ախտահարվում են խոշոր հոդերը, հազվադեպ մանր, և այդ ախտահարումները դրսևորվում են հոդացավերով և շարժումների

սահմանափակումով: Գրականության տվյալները վկայում են հոդերի մի շարք բորբոքային հիվանդությունների ախտաձագման մեջ ինտերլեյկին-6-ի կարևոր դերի մասին: Մեր հետազոտություններում հայտնաբերված IL-6-ի և նրա լուծելի ընկալիչի sIL-6R և արթրոպաթիայի արտահայտվածության միջև համահարաբերակցությունն ապացուցում է այդ տվյալները:

Arthritogenic role of IL-6 in familial Mediterranean fever

Z.T. Jndoyan

Familial Mediterranean fever is an autoinflammatory autosomal recessive disease with definite ethnic predisposition. Arthropathy is the typical symptom for FMF. Severe joint syndrome was established in 87% of our FMF patients, and more frequent mutations of MEFV gene among these patients were the M694V/V726A and M694V/M69V ones. FMF is characterized mainly by lesion of large joints, rarely of small joints, with joint pain and limitation of the movements. There are many findings about the important role of interleukin-6 in pathogenesis of many inflammatory diseases of joints. Our investigations, which revealed correlation between increased levels of IL-6 and its soluble receptor (sIL-6R) and severity of arthropathy, proved these findings.

Литература

1. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
2. Айвазян А.А. Разработка эффективных методов диагностики и лечения ПБ. Автореф. дис.... докт. мед. наук, Ереван, 2004.
3. Гусев Е. Ю., Осипенко А.В. Иммунология системного воспаления. Иммунология Урала, 2001, 1, с. 4-8.
4. Зильфян А.В. Цитокины и ревматоидный артрит. Мед.наука Армении НАН РА, 1995, т. XXXV, 1-2, с. 144-155.
5. Назаретян Э.Е., Овсепян Л.А. и др. Роль некоторых факторов воспаления в патогенезе ПБ. Мед.наука Армении НАН РА, 2009, т. XLIX, 3, с. 28-43.
6. Пальцев М.А. Межклеточные взаимодействия. 2-е изд. М., 2003.
7. Пальцев М.А. Цитокины: от теории к практике. Вестник Рос. АН, 1996, 12(66), с. 1079-1084.
8. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология, М., 2001.
9. 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.
10. Шварц В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином-6. Цитокины и воспаление, 2009, т. 3, 8, с. 3-10.
11. Ben-Chetrit E., Ben-Chetrit A. Familial Mediterranean fever and menstruation. BJOG, 2001; 108:403-407.
12. Ben-Chetrit E., Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. Ann. Rheum. Dis., 2003; 62(10): 916-919.
13. Chen J.T., Maruo N., Kato T. et al. Serum level of soluble interleukin-6 receptor, not interleukin-6, is correlated with bone resorption markers and lumbar bone mineral density after menopause. J.Bone Miner. Res., 1996; 10: S347.

14. *Fietta P.* Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biol.Med., Ateneo Parmense*, 2004; 75: 92-99.
15. *Grateau G.* Auto-inflammatory syndromes. *Rev. Pract.*, 2005; 55(4): 353-359.
16. *Livnech A., Langevitz P.* Criteria for diagnosis of Familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.*, 1997; 40: 1879-1885.
17. *Ozen S., Battaloglu A., Yilmaz E. et al.* Mutations in the gene for familial Mediterranean fever. *J. Rheumatol.*, 2003; 30(9): 2014-2018.
18. *Papanicolaou D.A., Tsigos C., Oldfield E.H., Chrousos G.P.* Acute glucocorticoid deficiency in 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.
19. *Papanicolaou 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.
20. *Simsek I., Koz C., Tunca Y. et al.* The prevalence of familial Mediterranean fever gene mutations in patients with rheumatic heart disease. *Clin. Exp. Rheum.*, 2008; 2(26): 200.
21. *Tutar E., Akar N., Atalay S. et al.* Familial Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in patients with rheumatic heart disease. *Heart*, 2002; 87: 568-569.
22. *Wilder R.L.* Adrenal and gonadal steroid hormone deficiency in the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol.*, 1996; 23: 10-12.